

**PALBOFRA**

Palbociclib 125 mg

---

**FRAPHARMA**

**ANNEXE je**

**RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES**

**1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

PALBOFRA 75 mg dur gélules

PALBOFRA 100 mg dur gélules

PALBOFRA 125 mg dur gélules

**2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION**

PALBOFRA 75 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 75 mg de palbociclib.

*Excipients avec connu effet*

Chaque dur capsule contient 56 mg de lactose (comme monohydraté).

PALBOFRA 100 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 100 mg de palbociclib.

*Excipients avec connu effet*

Chaque dur capsule contient 74 mg de lactose (comme monohydraté).

PALBOFRA 125 mg dur gélules

Chaque dur capsule contient 125 mg de palbociclib.

*Excipients avec connu effet*

Chaque dur capsule contient 93 mg de lactose

(comme monohydraté). Pour le complet liste de

excipients, voir section 6.1.

### 3. CLINIQUE PARTICULIERS

#### 3.1 Thérapeutique les indications

PALBOFRA est indiqué pour le traitement de hormone récepteur (HR)-positif, humain épidermique croissancefacteur récepteur 2 (HER2)-négatif localement avancé ou métastatique sein cancer:

- dans combinaison avec un aromatase inhibiteur;
- dans combinaison avec fulvestrant dans femmes OMS avoir reçu avant endocrine thérapie (voir section 5.1).

Dans pré- ou périménopause femmes, le endocrine thérapie devrait être combiné avec un lutéinisantlibération d'hormones hormone (LHRH) agoniste.

#### 3.2 Posologie et méthode de administration

Traitement avec PALBOFRA devrait être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le utiliser demédicament anticancéreux des produits.

##### Posologie

Le recommandé dose est 125 mg de palbociclib une fois tous les jours pour 21 consécutif jours suivi par 7 jours désactivé traitement (Calendrier 3/1) à comprendre un complet faire du vélo de 28 jours. Le traitement avec PALBOFRA devrait être a continué comme long comme le patient est dérivation clinique avantage depuis thérapie ou jusqu'à inacceptable toxicité se produit.

Quand co-administré avec palbociclib, le aromatase inhibiteur devrait être administré selon à le schéma posologique indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit. Traitement de pré/périménopause femmes avec le combinaison de palbociclib plus un aromatase inhibiteur devrait toujours être

combiné avec un LHRH agoniste (voir section 4.4).

Quand co-administré avec palbociclib, le recommandé dose de fulvestrant est 500 mg administré par voie intramusculaire les jours 1, 15, 29 et une fois par mois par la suite. Veuillez vous référer au résumé de Caractéristiques du produit du fulvestrant. Avant le début du traitement avec l'association de palbociclib plus le fulvestrant, et tout au long de c'est durée, pré/périménopause femmes devrait être traité avec LHRH agonistes selon à locale clinique pratique.

Les patients doivent être encouragés à prendre leur dose approximativement à la même heure chaque jour. Si la patient vomit ou manque un dose, un supplémentaire dose devrait pas être pris que jour. Le suivant prescrit dose devrait être pris à le heure habituelle.

#### *Dose ajustements*

Dose modification de PALBOFRA est recommandé basé sur individuel sécurité et tolérance.

Gestion de quelques négatif réactions peut exiger temporaire dose interruptions/retards, et/ou dose des réductions, ou permanent arrêt comme par dose réduction des horaires fourni dans les tables 1, 2, et 3 (voir sections 4.4 et 4.8).

**Tableau 1. PALBOFRA recommandé dose modifications pour négatif réactions**

<b>Dose niveau</b>	<b>Dose</b>
Recommandé dose	125 mg/jour
D'abord dose réduction	100 mg/jour
Deuxième dose réduction	75 mg/jour*

\*Si plus loin dose réduction ci-dessous 75 mg/jour est requis, cesser le traitement.

Complet sang compter devrait être surveillé avant à le commencer de PALBOFRA

thérapie et à le début de chaque faire du vélo, comme Bien comme sur Jour 15 de le d'abord 2 cycles, et comme cliniquement indiqué.

Pour les patients OMS expérience un maximum de Grade 1 ou 2 neutropénie dans le d'abord 6 cycles, complet sang compte pour subséquent cycles devrait être surveillé chaque 3 mois, avant à le début de unfaire du vélo et comme cliniquement indiqué.

Absolu neutrophile compte (ANC) de  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  et plaquette compte de  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$  sontrecommandé à recevoir PALBOFRA.

**Tableau 2. PALBOFRA dose modification et gestion – Hématologique toxicités**

CTCAE grade	Dose modifications
Grade 1 ou 2	Non dose ajustement est requis.
Grade 3 <sup>une</sup>	<p><u>Jour 1 de faire du vélo :</u> Retenir PALBOFRA, jusqu'à récupération à Grade ≤ 2, et répéter complet sang compter surveillance dans 1 semaine. Quand rétabli à Grade ≤ 2, commencer le suivant faire du vélo à le <i>même dose</i> .</p> <p><u>Jour 15 de d'abord 2 cycles :</u> Si Grade 3 sur Jour 15, continuer PALBOFRA à le <i>actuel dose</i> à complet faire du vélo et répéter complet sang compter sur Jour 22. Si Grade 4 sur Jour 22, voir Grade 4 dose modification des lignes directrices ci-dessous.</p> <p>Envisager une réduction de la dose en cas de récupération prolongée (&gt; 1 semaine) depuis Grade 3 neutropénie ou récurrent Grade 3 neutropénie sur Jour 1 de subséquent cycles.</p>
Grade 3 CPN <sup>b</sup> (< 1 000 à 500/ mm <sup>3</sup> ) + Fièvre ≥ 38,5 °Cet/ou infection	<p>À n'importe lequel temps: Retenir PALBOFRA jusqu'à récupération à Grade ≤ 2CV à suivant inférieur dose.</p>
Grade 4 <sup>une</sup>	<p>À n'importe lequel temps: Retenir PALBOFRA jusqu'à</p>

	récupération à Grade ≤ 2.CV à suivant inférieur dose.
--	---

Classement selon à CTCAE 4.0.

ANC=absolu neutrophile compte; CTCAE=Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements;LLN=inférieur limite de normale.

<sup>une</sup> table s'applique à tous hématologique négatif réactions sauf lymphopénie (sauf si associé avecclinique événements, par exemple, opportuniste infections).

<sup>b</sup> ANC : Grade 1: ANC < LLN – 1 500/mm<sup>3</sup>; Grade 2 : ANC 1 000 - < 1 500/mm<sup>3</sup>; Grade 3 : ANC 500 - < 1 000/mm<sup>3</sup>; Grade 4 : ANC < 500/ mm<sup>3</sup>.

**Tableau 3. PALBOFRA dose modification et gestion – Non hématologique toxicités**

CTCAE grade	Dose modifications
Grade 1 ou 2	Non dose ajustement est requis.
Grade ≥ 3 non hématologique toxicité (si persistant malgré médical traitement)	Retenir jusqu'à symptômes résoudre à: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade ≤ 1;</li> <li>• Grade ≤ 2 (si pas considéré un sécurité risque pour le patient)</li> </ul> CV à le suivant inférieur dose.

Classement selon à CTCAE 4.0.

CTCAE=Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements.

PALBOFRA devrait être en permanence abandonné dans les patients avec grave interstitiel poumon maladie (PID)/pneumopathie (voir section 4.4).

Spécial populations

*Âgé*

Non dose ajustement de PALBOFRA est nécessaire dans les patients ≥ 65 années de âge (voir section 5.2).

*Hépatique déficience*

Non dose ajustement de PALBOFRA est requis pour les patients avec bénin ou modéré hépatique déficience (Enfant-Pugh Des classes UN et B). Pour les patients avec grave hépatique déficience (Enfant-Pugh classe C), le recommandé dose de PALBOFRA est 75 mg une fois tous les jours sur Calendrier 3/1 (voir sections 4.4

et 5.2).

#### *Rénal déficience*

Aucun ajustement posologique d'PALBOFRA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. déficience (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq$  15 mL/min). Des données insuffisantes sont disponibles chez les patients exigeant hémodialyse à fournir n'importe lequel dose ajustement recommandation dans ce patient population (voir sections 4.4 et 5.2).

#### *Pédiatrique population*

Le sécurité et efficacité de PALBOFRA dans enfants et adolescents < 18 années de âge avoir pas a été établi. Non données sont disponible.

#### Méthode de administration

PALBOFRA est destiné à un usage oral. Il doit être pris avec de la nourriture, de préférence un repas, pour garantir une palbociclib exposition (voir section 5.2). Palbociclib devrait pas être pris avec pamplemousse ou pamplemoussejus (voir section 4.5).

PALBOFRA gélules devrait être avalé entier (devrait pas être mâché, écrasé, ou ouvert avant à déglutition). Non capsule devrait être ingéré si il est cassé, fissuré, ou sinon pas intact.

### **3.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à le actif substance ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1. Utiliser de les préparatifs

contenant St. Jean Moût (voir section 4.5).

### **3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser**

#### Pré/périménopause femmes

L'ablation ou la suppression ovarienne avec un agoniste de la LHRH est obligatoire en période de pré/périménopause femmes sont administré PALBOFRA dans combinaison avec un aromatase inhibiteur, exigible à le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase. Palbociclib en association avec le fulvestrant en pré/périménopause femmes a seulement a été étudié dans combinaison avec un LHRH agoniste.

#### Critique viscéral maladie

Le efficacité et sécurité de palbociclib avoir pas a été étudié dans les patients avec critique viscéral maladie(voir section 5.1).

#### Hématologique troubles

Une interruption du traitement, une réduction de la dose ou un retard dans le début des cycles de traitement sont recommandés pour les patients. OMS développer Grade 3 ou 4 neutropénie. Approprié surveillance devrait être effectué (voir sections 4.2 et 4.8).

### Interstitiel poumon maladie/pneumopathie

Grave, mettant la vie en danger, ou fatal ILD et/ou pneumopathie peut se produire dans les patients traité avec PALBOFRA quand pris dans combinaison avec endocrine thérapie.

À travers clinique études (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4% de Traité PALBOFRA les patients avait PID/pneumopathie de n'importe lequel grade, 0,1% avait Grade 3, et Non Grade 4 ou fatal cas étaient signalé.

Supplémentaire cas de PID/pneumopathie avoir a été observé dans le post-commercialisation paramètre, avec décès signalé (voir section 4.8).

Les patients devrait être surveillé pour pulmonaire symptômes indicatif de PID/pneumopathie (par exemple l'hypoxie, toux, dyspnée). Dans les patients OMS avoir nouveau ou détérioration respiratoire symptômes et sont soupçonné à avoir développé une PID/pneumonite, PALBOFRA doit être immédiatement interrompu et le patient devraient être évalués. PALBOFRA doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une PID sévère ou pneumopathie (voir section 4.2).

### Infections

Depuis PALBOFRA a myélosuppresseur propriétés, il peut prédisposer les patients à infections.

Des infections ont été rapportées à un taux plus élevé chez les patients traités par PALBOFRA dans les études randomisées. clinique études par rapport à les patients traité dans le respectif comparateur bras. Grade 3 et Grade 4 des infections sont survenues respectivement chez 5,6 % et 0,9 % des patients traités par PALBOFRA combinaison (voir section 4.8).

Les patients devrait être surveillé pour panneaux et symptômes de infection et traité

comme médicalement approprié (voir section 4.2).

Médecins devrait informer les patients à rapidement rapport

n'importe lequel épisodes de fièvre. Veineux thromboembolie

Veineux thromboembolique événements étaient signalé dans les patients traité avec PALBOFRA (voir section 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de thrombose veineuse profonde et pulmonaire. embolie, et traité comme médicalement approprié.

#### Hépatique déficience

PALBOFRA devrait être administré avec prudence à les patients avec modéré ou grave hépatique déficience, avec fermer surveillance de panneaux de toxicité (voir sections 4.2 et 5.2).

#### Rénal déficience

PALBOFRA devrait être administré avec prudence à les patients avec modéré ou grave rénal déficience, avec fermer surveillance de panneaux de toxicité (voir sections 4.2 et 5.2).

#### Concomitant traitement avec inhibiteurs ou inducteurs de CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une toxicité accrue (voir rubrique 4.5). Utilisation concomitante de les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités pendant le traitement par le palbociclib. Coadministration ne doit être envisagé qu'après une évaluation minutieuse des avantages et des risques potentiels. Si coadministration avec un fort CYP3A4 inhibiteur est inévitable, réduire le PALBOFRA dose à 75 mg une fois par jour. Lorsque l'inhibiteur puissant est

arrêté, la dose d'PALBOFRA doit être augmentée. (après 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur) à la dose utilisée avant le début du traitement par le CYP3A puissant inhibiteur (voir section 4.5).

Coadministration de CYP3A inducteurs peut plomber à diminué palbociclib exposition et par conséquent unrisque par manque d'efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de palbociclib avec de puissants inducteurs du CYP3A4 devrait être évité. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de palbociclib et de modéré CYP3A inducteurs (voir section 4.5).

#### Femmes de maternité potentiel ou leur les partenaires

Femmes de maternité potentiel ou leur mâle les partenaires doit utiliser un très efficace méthode de la contraception alors que prise PALBOFRA (voir section 4.6).

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares liés au galactose intolérance, total lactase carence, ou glucose-galactose malabsorption devrait pas prendre ce médicinal produit.

#### Sodium

Ce médicinal produit contient moins que 1 mmol (23 mg) sodium par capsule, que est à dire essentiellement « sans sodium ».

### **3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction**

Palbociclib est principalement métabolisé par CYP3A et sulfotransférase (SULT) enzyme SULT2A1.

*Dans vivant*, palbociclib est un faible, en fonction du temps inhibiteur de CYP3A.

Effets de autre médicinal des produits sur le pharmacocinétique de palbociclib*Effet de CYP3A inhibiteurs*

Coadministration de plusieurs doses de 200 mg d'itraconazole avec une dose unique de 125 mg de palbociclib augmenté palbociclib total exposition ( $AUC_{info}$ ) et le culminer concentration ( $C_{max}$ ) par environ 87% et 34%, respectivement, relatif à un célibataire 125 mg palbociclib dose donné seul.

Le concomitant utiliser de fort CYP3A inhibiteurs y compris, mais pas limité à: la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, lopinavir/ritonavir, la néfazodone, le nelfinavir, le posaconazole, le saquinavir, le télaprévir, la télithromycine, le voriconazole, et pamplemousse ou pamplemousse jus, devrait être évité (voir sections 4.2 et 4.4).

Non dose ajustements sont nécessaire pour bénin et modéré CYP3A inhibiteurs.

*Effet de CYP3A inducteurs*

Coadministration de plusieurs doses de 600 mg de rifampicine avec une dose unique de 125 mg de palbociclib diminué palbociclib  $AUC_{inf}$  et  $C_{max}$  par 85% et 70%, respectivement, relatif à un célibataire 125 mg palbociclib dose donné seul.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, notamment : carbamazépine, l'enzalutamide, la phénytoïne, la rifampicine, et St. Jean Moût devrait être évité (voir sections 4.3 et 4.4).

Coadministration de plusieurs doses quotidiennes de 400 mg de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, avec un célibataire 125 mg PALBOFRA dose diminué palbociclib  $AUC_{inf}$  et  $C_{max}$  par 32% et 11%, respectivement, par rapport à une dose unique d'PALBOFRA de 125 mg administrée seule. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour modéré CYP3A inducteurs (voir section 4.4).

### Effet de acide réduire agents

Sous nourris conditions (admission de un modérément gras repas), coadministration de plusieurs doses de le protonpompe inhibiteur (IPP) rabéprazole avec un célibataire dose de 125 mg PALBOFRA diminué palbociclib  $C_{max}$  \_par 41%, mais avait limité impact sur  $AUC_{inf}$  (13% diminuer) par rapport avec un célibataire dose de 125 mgPALBOFRA administré seul.

Sous jeûne conditions, le coadministration de plusieurs doses de le IPP rabéprazole avec un célibatairedose de 125 mg PALBOFRA diminué palbociclib  $AUC_{inf}$  et  $C_{max}$  \_ par 62% et 80%, respectivement.

Donc, PALBOFRA devrait être pris avec nourriture, de préférence un repas (voir sections 4.2 et 5.2).

Compte tenu de l'effet réduit sur le pH gastrique des antagonistes des récepteurs H2 et des antiacides locaux par rapport aux les IPP, Non cliniquement pertinent effet de Récepteur H2 antagonistes ou locale antiacides sur palbociclib exposition est attendu quand palbociclib est pris avec nourriture.

### Effets de palbociclib sur le pharmacocinétique de autre médicinal des produits

Le palbociclib est un inhibiteur faible et dépendant du temps du CYP3A après une dose quotidienne de 125 mg à régime constant. État. L'administration concomitante de doses multiples de palbociclib et de midazolam a augmenté le taux de midazolam.  $AUC_{inf}$  et  $C_{max}$  \_ valeurs par 61% et 37%, respectivement, comme par rapport avec administration de midazolam seul.

Le dose de sensible CYP3A substrats avec un étroit thérapeutique indice (par exemple, l'alfentanil, la cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus) peut devoir être réduit en cas

de co-administration avec PALBOFRA car PALBOFRA peut augmenter leur exposition.

#### Drogue-drogue interaction entre palbociclib et létrozole

Données depuis le drogue-drogue interaction (DDI) évaluation portion de un clinique étude dans les patients avec seincancer montré que là était Non médicament interaction entre palbociclib et létrozole quand le 2 médicaments ont été co-

administrés.Effet de tamoxifène sur

#### palbociclib exposition

Données depuis un DDI étude dans en bonne santé mâle sujets indiqué que palbociclib expositions étaient comparablelorsqu'une dose unique de palbociclib a été co-administrée avec des doses multiples de tamoxifène et lorsqu' palbociclib était donné seul.

#### Drogue-drogue interaction entre palbociclib et fulvestrant

Données depuis un clinique étude dans les patients avec sein cancer montré que là était Non cliniquement pertinentinteraction médicamenteuse entre le palbociclib et le fulvestrant lorsque les deux médicaments ont été co-administré.

#### Drogue-drogue interaction entre palbociclib et oral contraceptifs

DDI études de palbociclib avec oral contraceptifs avoir pas a été mené (voir section 4.6).

### Dans vitro études avec transporteurs

Basé sur *dans vitro* données, palbociclib est prédit à inhiber intestinal P-glycoprotéine (P-gp) et sein cancer résistance protéine (BCRP) médiatisé transport. Donc, administration de palbociclib avec médicinal des produits que sont substrats de P-gp (par exemple, la digoxine, le dabigatran, colchicine) ou BCRP (par exemple, pravastatine, rosuvastatine, sulfasalazine) peut augmenter leur thérapeutique effet et négatif réactions.

Basé sur *dans vitro* données, palbociclib peut inhiber le adoption transporteur organique cationique transporteur 1er octobre et alors peut augmenter le exposition de médical produit substrats de ce transporteur (par exemple, metformine).

### **3.6 La fertilité, grossesse et lactation**

#### Femmes de maternité Potentiel/Contraception dans mâles et les femelles

Femmes en âge de procréer qui reçoivent ce médicament, ou leurs partenaires masculins devrait utiliser adéquat contraceptif méthodes (par exemple, double barrière la contraception) pendant thérapie et pour à moins 3 semaines ou 14 semaines après terminer thérapie pour les femelles et mâles, respectivement (voir section

4.5).

#### Grossess

Il n'existe pas de données ou un nombre limité de données sur l'utilisation du palbociclib chez la femme enceinte. Des études en animaux avoir montré reproducteur toxicité (voir section 5.3). PALBOFRA est pas recommandé pendant

grossesse et dans femmes de maternité potentiel pas en utilisant la contraception.

#### Allaitement maternel

Aucune étude n'a été menée chez l'homme ou l'animal pour évaluer l'effet du palbociclib sur le lait. production, c'est présence dans sein lait, ou c'est effets sur le allaité enfant. Il est inconnu si palbociclib est excrété dans humain lait. Les patients recevoir palbociclib devrait pas allaiter.

#### La fertilité

Là étaient Non effets sur oestres faire du vélo (femelle les rats) ou accouplement et la fertilité dans les rats (mâle ou femelle) dans non clinique reproducteur études. Cependant, Non clinique données avoir a été obtenu sur la fertilité dans humains. Basé sur les résultats des organes reproducteurs masculins (dégénérescence des tubes séminifères dans les testicules, l'épididyme) hypospermie, inférieur sperme motilité et densité, et diminué prostate sécrétion) dans non clinique sécurité études, mâle la fertilité peut être compromis par traitement avec palbociclib (voir section 5.3). Ainsi, Hommes peut considérer sperme préservation avant à début thérapie avec PALBOFRA.

### **3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines**

PALBOFRA a mineure influence sur le capacité à conduire et utiliser Machines. Cependant, PALBOFRA peut cause fatigue et les patients devrait exercice prudence quand conduite ou en utilisant Machines.

### **3.8 Indésirable effets**

#### Résumé de le sécurité profil

Le profil de sécurité global d'PALBOFRA est basé sur les données regroupées de 872 patients ayant reçu palbociclib dans combinaison avec endocrine thérapie (N = 527 dans combinaison avec létrozole et N=345 en association avec le fulvestrant) dans des études cliniques randomisées chez des patients HR-positifs, HER2-négatifs avancé ou métastatique sein cancer.

Le la plupart commun ( $\geq 20\%$ ) négatif réactions de n'importe lequel grade signalé dans les patients recevoir palbociclib dans les études cliniques randomisées portaient sur la neutropénie, les infections, la leucopénie, la fatigue, les nausées, la stomatite, anémie, diarrhée, alopecie et thrombocytopenie. Les effets indésirables les plus courants ( $\geq 2\%$ ) de grade  $\geq 3$  réactions de palbociclib étaient neutropénie, la leucopénie, infections, anémie, aspartate aminotransférase (AST) augmenté, fatigue, et alanine aminotransférase (ALT) augmenté.

Dose réductions ou dose modifications exigible à n'importe lequel négatif réaction s'est produit dans 38,4% de les patients recevoir PALBOFRA dans randomisé clinique études indépendamment de de le combinaison.

Permanent arrêt exigible à un négatif réaction s'est produit dans 5,2% de les patients recevoir PALBOFRA dans randomisé clinique études indépendamment de de le combinaison.

#### Tabulé liste de négatif réactions

Le tableau 4 présente les effets indésirables de l'ensemble de données regroupées de 3 études randomisées. La médiane durée de palbociclib traitement à travers le mis en commun base de données à le temps de le final dans l'ensemble survie (OS) analyse était 14.8 mois.

Tableau 5 rapports le laboratoire anomalies observé dans mis en commun ensembles de données depuis 3 randomisé études.

Le négatif réactions sont répertorié par système organe classe et fréquence catégorie. Fréquence catégories sont défini comme: très commun ( $\geq 1/10$ ), commun ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), et rare ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). Dans chaque fréquence regroupement, négatif réactions sont présenté dans commande de décroissant gravité.

**Tableau 4. Défavorable réactions basé sur mis en commun base de données depuis 3 randomisé études (N=872)**

<b>Système organe classe Fréquence Préfééré terme <sup>un</sup> (PT)</b>	<b>Tous les niveau xn (%)</b>	<b>3e année n (%)</b>	<b>Niveau 4n (%)</b>
<b>Infections et infestations</b> <i>Très commun</i> Infectionsb -	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0,9)
<b>Sang et lymphatique système troubles</b> <i>Très commun</i> Neutropénie <sup>c</sup> Leucopénie <sup>d</sup> Anémie <sup>e</sup> Thrombopénie <sup>f</sup> <i>Commun</i> Fébrile neutropénie	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1.4)	500 (57.3) 254 (29.1) 45 (5.2) 16 (1.8) dix (1.1)	97 (11.1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
<b>Métabolisme et nutrition troubles</b> <i>Très commun</i> Diminué appétit	152 (17.4)	8 (0,9)	0 (0,0)
<b>Nerveux système troubles</b> <i>Commun</i> Dysgueusie	79 (9.1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Œil troubles</b> <i>Commun</i> Vision floue Larmoiement augmentéSec œil	48 (5.5) 59 (6.8) 36 (4.1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)

<b>Vasculaire troubles</b> <i>Commun</i> Veineux thromboembolie *j	28 (3.2)	11 (1.3)	7 (0,8)
<b>Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles</b> <i>Commun</i> Épistaxis PID/pneumopathie *i	77 (8.8) 12 (1.4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Gastro-intestinal troubles</b> <i>Très commun</i> Stomatite e <sup>g</sup> Nausée Diarrhée Vomissement	264 (30.3) 314 (36,0) 238 (27.3) 165 (18.9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Peau et sous-cutané tissu troubles</b> <i>Très commun</i> n Éruption n cutanée h Alopecie eSec peau <i>Commun</i> Palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome * <i>Rare</i> Cutané lupus érythémateux *	158 (18.1) 234 (26,8) 93 (10.7) 16 (1.8) 1 (0,1)	7 (0,8) N / A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N / A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)

<b>Général troubles et administration site conditions</b>			
<i>Très commun</i>			
Fatigue	362 (41,5)	23 (2.6)	2 (0,2)
Asthénie	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0,1)
Pyrexie	115 (13.2)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Enquêtes</b>			
<i>Très commun</i>			
ALT a augmenté	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0,1)
AST Augmenté	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0,0)

ALT=alanine l'aminotransférase; AST=aspartate l'aminotransférase; ILD=interstitiel

poumon maladie; N/n=nombre des patients ; N/A=pas en vigueur.

\* Négatif médicament réaction identifié post-commercialisation.

<sup>un</sup> PT sont répertorié selon à MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infections comprend tous PT que sont partie de le Système Organe Classe Infections et infestations.

<sup>c</sup> Neutropénie comprend le suivant PT : Neutropénie, Neutrophile compter diminué.

<sup>d</sup> Leucopénie comprend le suivant PT : Leucopénie, Blanc sang cellule compter diminué.

<sup>e</sup> Anémie comprend le suivant PT : Anémie, Hémoglobine diminué, Hématocrite diminué.

<sup>f</sup> Thrombocytopénie comprend le suivant PT : Thrombocytopénie, Plaquette compter diminué.

<sup>g</sup> Stomatite comprend le suivant PT : Aphteux stomatite, Cheilite, Glossite, Glossodynie, Boucheulcération, inflammation des muqueuses, douleur buccale, inconfort oropharyngé, douleur oropharyngée, Stomatite.

<sup>h</sup> Éruption cutanée comprend le suivant PT : Éruption cutanée, Éruption cutanée maculopapuleuse, Éruption cutanée prurigineux, Éruption cutanée érythémateux, Éruption cutanéepapuleux, Dermatite, Dermatite acnéiforme, Toxique peau éruption.

<sup>i</sup> PID/pneumopathie comprend n'importe lequel signalé PT que sont partie de le Standardisé MedDRA RequêteInterstitiel Poumon Maladie (étroit).

<sup>j</sup> Veineux thromboembolie comprend le suivant PT : pulmonaire embolie, embolie, profond veinethrombose, périphérique embolie, thrombose.

**Tableau 5. Laboratoire anomalies observé dans mis en commun base de données depuis 3 randomisé études(N=872)**

Laboratoire anomalies	PALBOFRA plus létrozole ou fulvestrant			Comparateur bras*		
	Tous notes %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous notes %	Grade 3 %	Grade 4 %
GB diminué	97,4	41,8	1.0	26.2	0,2	0,2
Neutrophiles diminué	95,6	57,5	11.7	17,0	0,9	0,6
Anémie	80,1	5.6	N / A	42.1	2.3	N / A
Plaquettes diminué	65.2	1.8	0,5	13.2	0,2	0,0

---

AST augmenté	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT augmenté	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = blanc sang cellules; AST=aspartate l'aminotransférase; ALT=alanine l'aminotransférase;

N=nombre de les patients; N/A=pas en vigueur.

Note: Laboratoire résultats sont noté selon à le NCI CTCAE version 4.0 gravité grade.

\* létrozole ou fulvestrant

### Description de choisi négatif réactions

Dans l'ensemble, une neutropénie de tout grade a été rapportée chez 716 (82,1 %) patients recevant PALBOFRA. indépendamment de de la combinaison, avec Grade 3 neutropénie être signalé dans 500 (57,3%) les patients, et Grade 4 neutropénie être signalé dans 97 (11.1 %) les patients (voir Tableau 4).

Le médian temps à d'abord épisode de n'importe lequel grade neutropénie était 15 jours (12-700 jours) et le médian durée de Grade  $\geq$  3 neutropénie était 7 jours à travers 3 randomisé clinique études.

Fébrile neutropénie a a été signalé dans 0,9% de les patients recevoir PALBOFRA dans combinaison avec fulvestrant et dans 1,7% de les patients recevoir palbociclib dans combinaison avec létrozole.

Fébrile neutropénie a a été signalé dans à propos 2% de les patients exposé à PALBOFRA à travers le dans l'ensemble clinique programme.

### Rapports de soupçonné négatif réactions

Rapports soupçonné négatif réactions après autorisation de le médicinal produit est important. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé à rapport n'importe lequel soupçonné négatif réactions via le national rapport système répertorié dans annexe V. \_

### **3.9 Surdosage**

En cas de surdosage en palbociclib, tant gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements) que hématologique (par exemple, neutropénie) toxicité peut se produire et général favorable se soucier devrait être fourni.

## **4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS**

### **4.1 Pharmacodynamique propriétés**

Pharmacothérapeutique groupe: Antinéoplasique agents, protéine kinase des inhibiteurs, ATC code: L01EF01.

### Mécanisme de action

Palbociclib est un très sélectif, réversible inhibiteur de dépendant de la cycline kinases (CDK) 4 et 6. Les cyclines D1 et CDK4/6 se trouvent en aval de plusieurs voies de signalisation qui conduisent à l'activation cellulaire. prolifération.

### Pharmacodynamique effets

À travers inhibition de CDK4/6, palbociclib réduit cellulaire prolifération par blocage progression de la cellule de G1 à la phase S du cycle cellulaire. Test du palbociclib dans un panel de tests moléculaires profilé sein cancer cellule lignes révéla haut activité contre luminal sein cancers, particulièrement ER-positif sein cancers. Dans le cellule lignes testé, le perte de rétinoblastome (Rb) était associé avec perte d'activité du palbociclib. Cependant, dans une étude de suivi portant sur des échantillons de tumeurs fraîches, aucune relation n'a été observée. entre l'expression de RB1 et la réponse tumorale a été observée. De même, aucune relation n'a été observée lors de l'étude de la réponse au palbociclib dans des modèles *in vivo* avec des xénogreffes dérivées de patients (PDX des modèles). Disponible clinique données sont signalé dans le clinique efficacité et sécurité section (voir section 5.1).

### Cardiaque électrophysiologie

Le effet de palbociclib sur le QT intervalle corrigée pour cœur taux (QTc) intervalle était évalué en utilisant électrocardiogramme (ECG) apparié dans le temps évaluant le changement par rapport à la ligne de base et correspondant pharmacocinétique données dans 77 les patients avec avancé sein cancer. Palbociclib a fait pas prolonger le QTc à n'importe lequel cliniquement pertinent étendue à le recommandé dose de 125 mg tous les jours (Calendrier 3/1).

### Clinique efficacité et sécurité

*Randomisé Phase 3 Étude PALOMA-2 : PALBOFRA dans combinaison avec létrozole*

Le efficacité de palbociclib dans combinaison avec létrozole contre létrozole plus placebo était évalué dans une étude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles mené dans femmes avec ER-positif, HER2-négatif localement avancé sein cancer pas accommodant à résection ou radiation thérapie avec curatif intention ou métastatique sein cancer OMS avait pas reçu avant systémique traitement pour leur avancé maladie.

UN total de 666 postménopausique femmes étaient randomisé 2:1 à le palbociclib plus létrozole bras ou placebo plus létrozole bras et étaient stratifié par site de maladie (viscéral contre non viscéral), sans maladie intervalle depuis le fin de (néo)adjuvant traitement à maladie récurrence ( *de nouveau* métastatique versus  $\leq$  12 mois versus  $>$  12 mois) et par type de traitements anticancéreux (néo)adjuvants antérieurs (traitement hormonal antérieur versus absence de traitement hormonal préalable). Patients présentant des symptômes avancés, viscéral propagé, que étaient à risque de mettant la vie en danger complications dans le court terme (y compris les patients avec épanchements massifs incontrôlés [pleuraux, péricardiques, péritonéaux], lymphangite pulmonaire et sur 50% foie participation), étaient pas admissible pour inscription dans le étude.

Les patients a continué à recevoir attribué traitement jusqu'à objectif maladie progression, symptomatique détérioration, inacceptable toxicité, la mort, ou retrait de consentement, peu importe s'est produit d'abord.

Croisement entre traitement bras était pas autorisé.

Les patients étaient bien appariés en termes de données démographiques de base et de caractéristiques pronostiques entre les palbociclib plus létrozole bras et le placebo plus létrozole bras. Le médian âge de les patients inscrit dans ce étude était 62 années (gamme 28-89), 48,3% de les patients avait reçu chimiothérapie et 56,3% avait reçu antihormonal thérapie dans le (néo)adjuvant paramètre avant à leur diagnostic de avancé sein cancer alors que 37,2% de les patients avait reçu Non

avant systémique thérapie dans le (néo)adjuvant paramètre.

Le majorité de les patients (97,4%) avait métastatique maladie à ligne de base, 23,6% de les patients avait uniquement en osmaladie, et 49,2% de les patients avait viscéral maladie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée selon Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1, tels qu'évalués par l'investigateur. Secondaire efficacité points de terminaison inclus objectif réponse (OR), clinique avantage réponse (CBR), sécurité, et changement dans qualité de vie (QdV).

À le données couper date de 26 février 2016, le étude rencontré c'est primaire objectif de amélioration PFS. Le observé danger rapport (HEURE) était 0,576 (95 % confiance intervalle [CI] : 0,46, 0,72) dans service de palbociclib plus le létrozole, avec un stratifié log-rank test 1 face valeur p de < 0,000001. Un mis à jour L'analyse des critères d'évaluation primaires et secondaires a été réalisée après 15 mois supplémentaires de suivi (date limite des données : 31 mai 2017). Au total, 405 événements de SSP ont été observés ; 245 événements (55,2%) dans le palbociclib plus létrozole bras et 160 (72,1%) dans le comparateur bras respectivement.

Tableau 6 montre le efficacité résultats basé sur le primaire et le mis à jour analyses depuis le PALOMA-2 étude, comme évalué par le enquêteur et par le indépendant revoir.

**Tableau 6. PALOMA-2 (en intention de traiter population) - Efficacité  
résultats basé sur primaire et mis à jour couper Rendez-vous**

	Primaire analyse (26 Février 2016 couper)		Mis à jour analyse (31 Peut 2017 couper)	
	PALBOFRA plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)	PALBOFRA plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)
<b>Sans progression survie par enquêteur évaluation</b>				
Nombre de événements (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55.2)	160 (72.1)
Médian PSF [mois (95 % CI)]	24,8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Danger rapport [(95 % CI) et valeur p]	0,576 (0,463, 0,718), p< 0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p< 0,000001	
<b>Sans progression survie par indépendant évaluation</b>				
Nombre de événements (%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43,5)	118 (53.2)
Médian PSF [mois (95 % CI)]	30,5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35,7 (27.7, 38.9)	19,5 (16.6, 26.6)
Danger rapport (95 % CI) et 1 face valeur p	0,653 (0,505, 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p = 0,000012	
<b>OU*</b> [% (95 % CI)]	46.4 (41,7, 51.2)	38.3 (31.9, 45,0)	47,5 (42,8, 52.3)	38,7(32,3, 45.5)
<b>OU* mesurable maladie</b> [% (95 % CI)]	60,7 (55.2, 65.9)	49.1 (41,4, 56.9)	62,4 (57,0, 67.6)	49,7 (42,0, 57.4)
<b>CBR*</b> [% (95 % CI)]	85,8 (82,2, 88.9)	71.2 (64,7, 77,0)	85,6 (82,0, 88.7)	71.2 (64,7, 77,0)

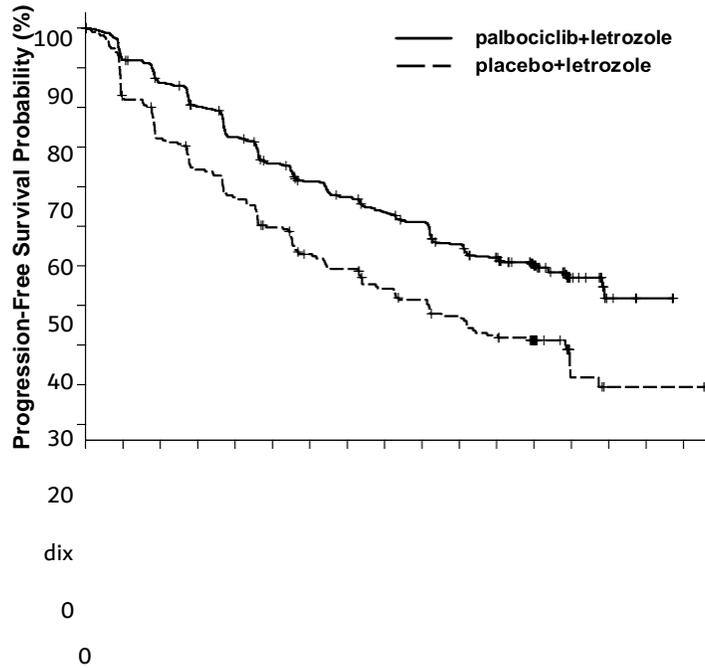
N=nombre de les patients; IC=confiance intervalle; NE=pas estimable; OU=objectif réponse;

CBR=clinique avantageréponse; PFS=sans progression survie.

\* Secondaire points de terminaison résultats sont basé sur confirmé et non confirmé réponses selon à RECISTER 1.1.

Le Kaplan-Meier courbes pour PSF basé sur le mis à jour couper date de 31 Peut 2017 sont affiché dansChiffre 1 ci-dessous.

**Chiffre 1. Kaplan-Meier parcelle de sans progression survie  
(enquêteur évaluation,intention de traiter population) –  
PALOMA-2 étude (31 mai 2017)**



3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48  
**Temps (Mois)**

**Nombre de les patients  
à risque**

<b>PAL+LET</b>	444	394	359	327	294	262	239	221	204	192	164	146	83	26	5	2	0
<b>PBO+LET</b>	222	170	147	129	114	97	80	73	61	55	45	37	26	5	2	2	2

PAL=palbociclib; LET=létrozole ;  
PBO=placebo.

Une série d'analyses de SSP en sous-groupes prédéfinis a été réalisée sur la base de facteurs pronostiques et caractéristiques de base pour étudier la cohérence interne de l'effet du traitement. Une réduction du risque de maladie progression ou la mort dans service de le palbociclib plus létrozole bras était observé dans tous sous-groupes de patients individuels définis par des facteurs de stratification et des caractéristiques de base dans le primaire et dans le mis à jour analyse.

Sur la base de la date limite des données du 31 mai 2017, cette réduction du risque a continué d'être observée dans le sous-groupes suivants : (1) patients présentant soit des métastases viscérales (HR de 0,62 [IC à 95 % : 0,47, 0,81], survie médiane sans progression [mPFS] 19,3 mois versus 12,3 mois) ou sans atteinte viscérale métastases (HEURE de 0,50 [95 % CI : 0,37, 0,67], mPFS 35,9 mois contre 17,0 mois) et (2) les patients avec soit os seulement maladie (HEURE de 0,41 [95 % CI : 0,26, 0,63], mPFS 36.2 mois contre 11.2 mois) ou sans uniquement en os maladie (HEURE de 0,62 [95 % CI : 0,50, 0,78], mPFS 24.2 mois contre 14,5 mois). De même, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès dans le palbociclib plus létrozole bras était observé dans 512 les patients dont tumeur testé positif pour Rb protéine expression par immunohistochimie (IHC) (HEURE de 0,543 [95 % CI : 0,433, 0,681], mPFS 27.4 mois contre 13.7 mois). Pour le 51 les patients IHC négatif pour Rb expression, le différence entre traitement bras était pas statistiquement significatif (HEURE de 0,868 [95 % CI : 0,424, 1,777], mPFS 23.2 contre 18,5 mois) pour le palbociclib plus létrozole bras contre le placebo plus létrozole bras, respectivement.

Supplémentaire efficacité mesures (OU et temps à réponse [TTR]) évalué dans le sous-groupes de les patients avec ou sans maladie viscérale sur la base de la date limite mise à jour du 31 mai 2017 sont affichées dans Tableau 7.

**Tableau 7. Efficacité résultats dans les patients avec viscéral ou non viscéral maladie depuis PALOMA-2 étude (en intention de traiter population; 31 mai 2017 couper date)**

	Viscéral maladie		Non viscéral maladie	
	PALBOFR A plus létrozole (N=214)	Placebo plus létrozole (N=110)	PALBOFR A plus létrozole (N=230)	Placebo plus létrozole (N=112)
OU [% (95 % CI)]	59,8 (52,9, 66.4)	46.4 (36,8, 56.1)	36.1 (29,9, 42.7)	31.3 (22,8, 40.7)
TTR, Médian [mois (gamme)]	5.4 (2.0, 30.4)	5.3 (2.6, 27.9)	3.0 (2.1, 27.8)	5.5 (2.6, 22.2)

N=nombre de les patients; IC=confiance intervalle; OU=objectif réponse basé sur confirmé et non confirmé réponses selon à RECISTER 1.1 ; TTR = temps à d'abord tumeur réponse.

À le temps de le mis à jour analyses, le médian temps depuis randomisation à deuxième subséquent thérapie était de 38,8 mois dans le bras palbociclib + létrozole et de 28,8 mois dans le bras placebo + létrozole, HEURE 0,73 (95 % CI : 0,58, 0,91).

Le résultats depuis le final Système d'exploitation analyse depuis le PALOMA-2 étude sont présenté dans Tableau 8. Après un Avec un suivi médian de 90 mois, les résultats finaux de SG n'étaient pas statistiquement significatifs. Le Kaplan-Meier parcelle de Le système d'exploitation est montré dans Chiffre 2.

**Tableau 8. PALOMA-2 (en intention de traiter population) – Final dans l'ensemble survie résultats**

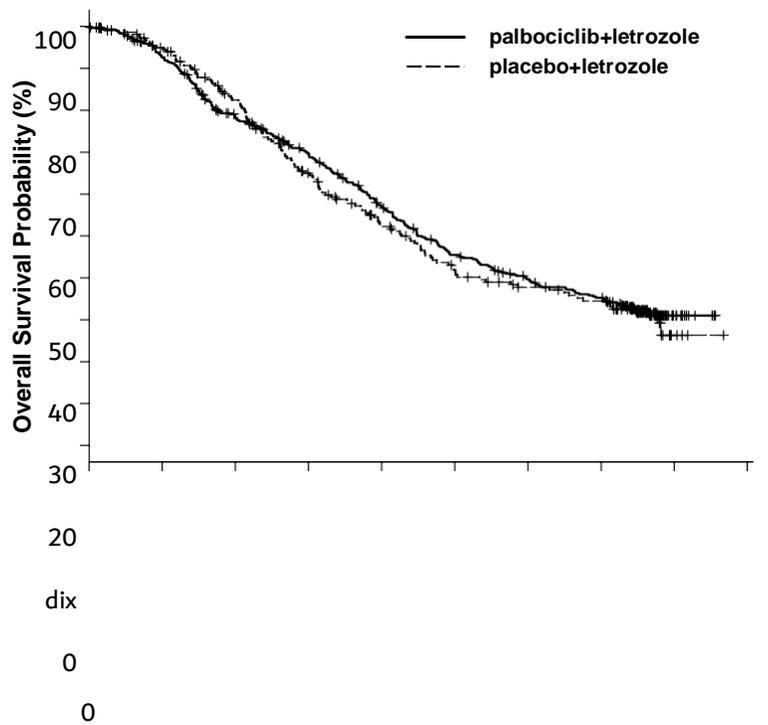
<b>Final Dans l'ensemble Survie (OS)(15 Novembre 2021 Couper)</b>		
	<b>PALBOFRA plus létrazole (N=444)</b>	<b>Placebo plus létrazole (N=222)</b>
Nombre de événements (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Nombre de sujets restant dans suivi (%)	112 (25.2)	43 (19.4)
Médian Système d'exploitation (mois [95 % CI])	53,9 (49,8, 60.8)	51.2 (43,7, 58.9)
Danger rapport (95 % CI) et valeur p †	0,956 (0,777, 1.177), p=0,6755 †*	

IC=confiance intervalle.

\* Pas statistiquement significatif.

† 2 faces valeur p depuis le log-rank test stratifié par maladie site (viscéral contre. non viscéral) par randomisation.

**Chiffre 2. Kaplan-Meier parcelle de dans l'ensemble survie (en intention de traiter population) - PALOMA-2**



	12	24	36	48	60	72	84	96	108
<b>Nombre de les patients à risque</b>									
<b>PAL+LET</b>	400	325	280	222	174	145	128	13	0
<b>PBO+LET</b>	222	203	168	126	95	72	60	53	4

PAL=palbociclib; LET=létrozole ;

PBO=placebo.

*Randomisé Phase 3 Étude PALOMA-3 : PALBOFRA dans combinaison avec fulvestrant*

L'efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant par rapport au fulvestrant plus placebo a été évalué dans un international, randomisé, en double aveugle, groupe parallèle, multicentrique étude mené dans femmes avec RH-positif, HER2-négatif localement avancé sein cancer pas accommodant à résection ou radiothérapie à visée curative ou cancer du sein métastatique, quelle que soit leur ménopause statut, dont la maladie a progressé après un traitement endocrinien antérieur sous forme (néo)adjuvante ou métastatique paramètre.

UN total de 521 pré/péri- et postménopausique femmes OMS avait progressé sur ou dans 12 mois depuis la fin d'un traitement endocrinien adjuvant ou pendant ou dans le mois suivant un traitement endocrinien antérieur pour avancé maladie, étaient randomisé 2:1 à palbociclib plus fulvestrant ou placebo plus fulvestrant et stratifié selon la sensibilité documentée à un traitement hormonal antérieur et l'état ménopausique au début de l'étude (pré/péri- versus postménopause) et présence de métastases viscérales. Femmes pré/périménopausées a reçu la goséréline, un agoniste de la LHRH. Patients présentant un stade avancé/métastatique, symptomatique, viscéral propagation, qui risquaient de connaître des complications potentiellement mortelles à court terme (y compris les patients atteints de épanchements massifs incontrôlés [pleuraux, péricardiques, péritonéaux], lymphangite pulmonaire, etc. 50% foie participation), étaient pas admissible pour inscription dans le étude.

Les patients a continué à recevoir attribué traitement jusqu'à objectif maladie progression, symptomatique détérioration, inacceptable toxicité, la mort, ou retrait de consentement, peu importe s'est produit d'abord.

Croisement entre traitement bras était pas autorisé.

Les patients étaient bien appariés en termes de données démographiques de base et de caractéristiques pronostiques entre les le bras palbociclib plus fulvestrant et le bras placebo plus fulvestrant. L'âge médian des patients inscrit dans ce étude était 57 années (gamme 29, 88). Dans chaque traitement bras le majorité de les patients étaient Blanc, avait documenté sensibilité à avant hormonal thérapie, et étaient postménopausique.

Environ 20% de les patients étaient pré/périménopause. Tous les patients avait reçu avant systémique thérapie et la plupart les patients dans chaque traitement bras avait reçu un précédent chimiothérapie régime pour leur primaire diagnostic. Plus que moitié (62%) avait un ECOG PS de 0, 60% avait viscéral métastases, et 60% avait reçu plus que 1 avant hormonal régime pour leur primaire diagnostic.

Le primaire point final de le étude était évalué par l'enquêteur PSF évalué selon à RECISTER 1.1. Les analyses favorables de la SSP étaient basées sur un examen radiologique central indépendant. Secondaire points de terminaison inclus OU, CBR, système d'exploitation, sécurité, et délai de détérioration (TTD) dans douleur point final.

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal, à savoir la prolongation de la SSP évaluée par l'investigateur, lors de l'analyse intermédiaire. réalisé sur 82% des événements PFS prévus ; les résultats ont franchi le Haybittle-Peto prédéfini limite d'efficacité ( $\alpha = 0,00135$ ), démontrant une prolongation statistiquement significative de la SSP et une cliniquement significatif traitement effet. UN plus mature mise à jour de efficacité données est signalé dans Tableau 9.

Après un médian suivi temps de 45 mois, le final Système d'exploitation analyse était effectué basé sur 310 événements (60% de randomisé les patients). UN 6,9 mois différence dans médian Système d'exploitation dans le palbociclib plus fulvestrant une comparaison entre le bras placebo et le bras fulvestrant ; ce résultat n'était pas statistiquement significatif au niveau de signification prédéfini de 0,0235 (unilatéral). Dans le placebo plus fulvestrant bras, 15,5% de randomisé les patients reçu palbociclib et autre CDK inhibiteurs comme poste progression subséquent traitements.

Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur et les données finales sur la SG de l'étude PALOMA-3 sont les suivants : présenté dans Tableau 9. Le pertinent

Kaplan-Meier parcelles sont montré dans Les figures 3 et 4, respectivement.

**Tableau 9. Efficacité résultats – PALOMA-3 étude (enquêteur évaluation, intention de traiter population)**

	<b>Mis à jour analyse (23 Octobre 2015 couper)</b>	
	<b>PALBOFRA plus du fulvestrant (N=347)</b>	<b>Placebo plus fulvestrant (N=174)</b>
<b>Sans progression survie (PFS)</b>		
Nombre de événements (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Médian [mois (95 % CI)]	11.2 (9,5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Danger rapport (95 % CI) et valeur p	0,497 (0,398, 0,620), p< 0,000001	
<b>Secondaire efficacité points de terminaison</b>		
OU [% (95 % CI)]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OU (mesurable maladie) [% (95 % CI)]	33,7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8, 72.9)	39,7 (32.3, 47.3)
<b>Final dans l'ensemble survie (OS) (13 Avril 2018 couper)</b>		
Nombre de événements (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Médian [mois (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23.6, 34.6)
Danger rapport (95 % CI) et valeur p †	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 †*	

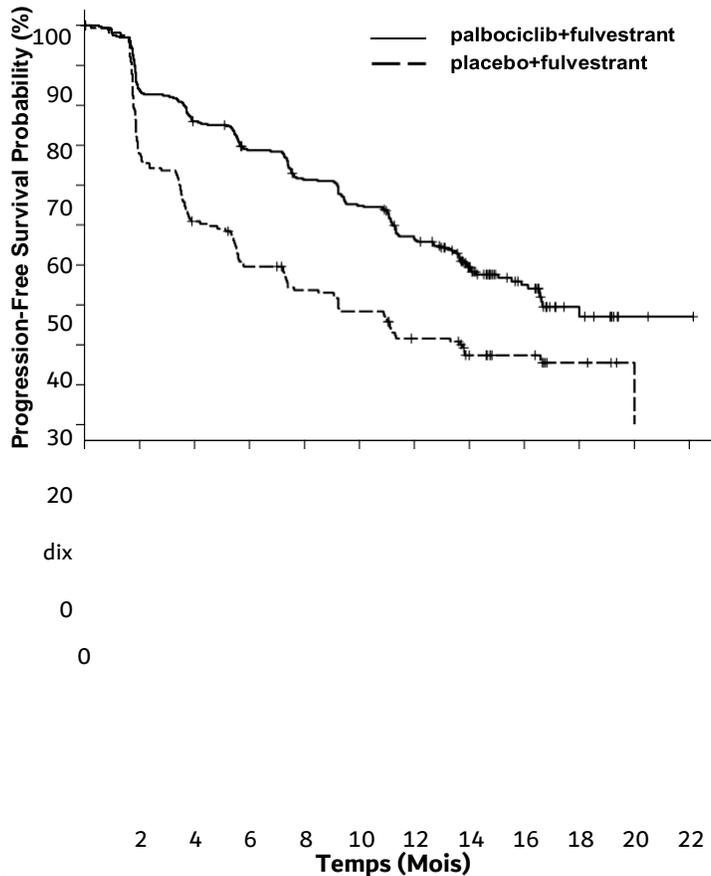
CBR=réponse au bénéfice clinique ; IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ;

OU=réponse objective. Secondaire point final résultats sont basé sur confirmé et non confirmé réponses selon à RECISTER 1.1.

\* Pas statistiquement significatif.

† 1 face valeur p depuis le log-rank test stratifié par le présence de viscéral métastases et sensibilité à avantendocrine thérapie par randomisation .

**Chiffre 3. Kaplan-Meier parcelle de sans progression survie  
(enquêteur évaluation,intention de traiter population) –  
PALOMA-3 étude (23 Octobre 2015 couper)**



Nombre de les patients à risque

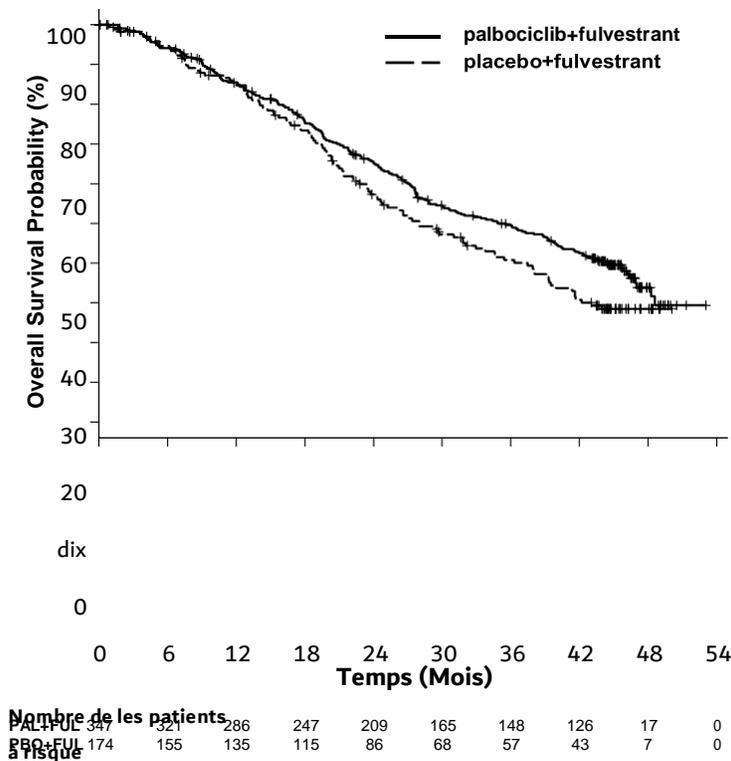
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	
<b>PAL+FUL</b>	347	276	245	215	189	168	137	69	38	12	2	1
<b>PBO+PLEIN</b>	174	112	83	62	51	43	29	15	11	4	1	0

FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib;  
PBO=placebo.

Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès dans le bras palbociclib plus fulvestrant a été observé dans tous les sous-groupes de patients individuels définis par des facteurs de stratification et une ligne de base

caractéristiques. Cela était évident chez les femmes pré/périménopausées (HR de 0,46 [IC à 95 % : 0,28, 0,75]) et les femmes ménopausées (HR de 0,52 [IC à 95 % : 0,40, 0,66]) et les patientes présentant un site viscéral de métastatique maladie (HEURE de 0,50 [95 % CI : 0,38, 0,65]) et non viscéral site de métastatique maladie (HEURE de 0,48 [95 % CI : 0,33, 0,71]). Avantage était aussi observé indépendamment de de lignes de avant thérapie dans le métastatique paramètre, si 0 (HEURE de 0,59 [95 % CI : 0,37, 0,93]), 1 (HEURE de 0,46 [95 % CI : 0,32, 0,64]), 2 (HEURE de 0,48 [95 % CI : 0,30, 0,76]), ou  $\geq 3$  lignes (HEURE de 0,59 [95 % CI : 0,28, 1.22]).

**Chiffre 4. Kaplan-Meier parcelle de dans l'ensemble survie (en intention de traiter population) – PALOMA-3 étude (13 Avril 2018 couper)**



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib;  
PBO=placebo.

Supplémentaire efficacité mesures (OU et TTR) évalué dans le sous-groupes de les patients avec ou sans viscéral maladie sont affichés dans Tableau dix.

**Tableau 10. Efficacité résultats dans viscéral et non viscéral maladie depuis PALOMA-3 étude (en intention de traiter population)**

	Viscéral maladie		Non viscéral maladie	
	<b>PALBOFR A plus fulvestrant (N=206)</b>	<b>Placebo plus fulvestra nt (N=105)</b>	<b>PALBOF RA plus fulvestra nt (N=141)</b>	<b>Placebo plus fulvestra nt (N=69)</b>
OU [% , (95 % CI)]	35,0 (28,5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25,0)
TTR, médiane [mois (gamme)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

N=nombre de les patients; IC=confiance intervalle; OU=objectif réponse basé sur confirmé et non confirmé réponses selon à RECISTER 1.1 ; TTR = temps à d'abord tumeur réponse.

Les symptômes rapportés par les patients ont été évalués à l'aide de l'Organisation européenne pour la recherche et Traitement de Cancer (EORTC) qualité de vie questionnaire (QLQ)-C30 et c'est Sein Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). UN total de 335 les patients dans le palbociclib plus fulvestrant bras et 166 les patients dans le fulvestrant seulement bras complété le questionnaire à ligne de base et à moins 1 post-baseline visite.

Délai de détérioration était prédéfini comme temps entre ligne de base et d'abord

occurrence de  $\geq$  dix points augmentation par rapport à la valeur initiale des scores des symptômes de la douleur. L'ajout de palbociclib au fulvestrant a entraîné une bénéfice sur les symptômes en retardant considérablement le délai de détérioration des symptômes de la douleur par rapport à placebo plus fulvestrant (médian 8.0 mois contre 2.8 mois; HEURE de 0,64 [95 % CI : 0,49, 0,85] ;  $p < 0,001$ ).

Le européen Médicaments Agence a renoncé le obligation à soumettre le résultats de études avec PALBOFRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome du sein (voir section 4.2 pour information sur pédiatrique utiliser).

## 5.2 Pharmacocinétique propriétés

Le pharmacocinétique de palbociclib étaient caractérisé dans les patients avec solide tumeurs y compris avancé sein cancer et dans en bonne santé bénévoles.

### Absorption

$C_{max}$  moyenne du palbociclib est généralement observée entre 6 et 12 heures après l'administration orale. administration. La biodisponibilité absolue moyenne du palbociclib après une dose orale de 125 mg est de 46 %. Dans le dosage gamme de 25 mg à 225 mg, le zone sous le courbe (AUC) et  $C_{max}$  augmenter proportionnellement avec dose dans général. Constant État était atteint dans 8 jours suivant répété une fois tous les jours dosage.

Avec répété une fois tous les jours administration, palbociclib accumule avec un médian accumulation rapport de 2.4 (gamme 1.5-4.2).

### Nourriture effet

Palbociclib absorption et exposition étaient très faible dans environ 13% de le

population sous le à jeun condition. Nourriture admission augmenté le palbociclib exposition dans ce petit sous-ensemble de le population, mais a fait pas modifier palbociclib exposition dans le repos de le population à un cliniquement pertinent étendue.

Par rapport à palbociclib donné sous pendant la nuit à jeun conditions, le  $AUC_{inf}$  et  $C_{max}$  de palbociclib augmenté par 21% et 38% quand donné avec riche en graisses nourriture, par 12% et 27% quand donné avec faible en gras nourriture, et de 13 % et 24 % lorsqu'une nourriture modérée en gras était donnée 1 heure avant et 2 heures après dosage du palbociclib. De plus, la prise alimentaire réduisait considérablement les interactions inter-sujets et intra-sujets. variabilité de palbociclib exposition. Basé sur ces résultats, palbociclib devrait être pris avec nourriture (voir section 4.2).

#### Distribution

La liaison du palbociclib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était d'environ 85 %, sans concentration dépendance. La fraction moyenne non liée ( $f_u$ ) du palbociclib dans le plasma humain *in vivo* a augmenté progressivement avec détérioration hépatique fonction. Là était Non évident s'orienter dans le signifier palbociclib va te faire  $f_u$  dans humain plasma *in vivo* avec détérioration rénal fonction. *Dans vitro*, le adoption de palbociclib dans humain les hépatocytes se sont produits principalement par diffusion passive. Le palbociclib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 ou OATP1B3.

#### Biotransformation

*in vitro* et *in vivo* indiquent que le palbociclib subit un métabolisme hépatique important chez humains. Après l'administration orale d'une dose unique de 125 mg de [ $^{14}C$ ]palbociclib à l'homme, le majeur primaire métabolique chemins pour palbociclib impliqué oxydation et la sulfonation, avec acylation et glucuronidation contribuant comme mineure voies. Palbociclib était le majeur circulé

dérivé d'un médicament entité dans plasma.

La majorité de la matière a été excrétée sous forme de métabolites. Dans les selles, l'acide sulfamique conjugué de Le palbociclib était le principal composant lié au médicament, représentant 25,8 % de la dose administrée. ~~Étude~~ *in vitro* avec des hépatocytes humains, des fractions cytosoliques et S9 hépatiques et des fractions recombinantes sulfotransférase (SULT) enzymes indiqué que CYP3A et SULT2A1 sont principalement impliqué dans le métabolisme de palbociclib.

### Élimination

La clairance orale apparente moyenne géométrique (CL/F) du palbociclib était de 63 L/h et la concentration plasmatique moyenne élimination demi-vie était 28,8 heures dans les patients avec avancé sein cancer. Dans 6 en bonne santé mâle sujets reçu une dose orale unique de [<sup>14</sup>C]palbociclib, soit une médiane de 92 % du total des substances radioactives administrées. la dose a été récupérée en 15 jours ; les fèces (74 % de la dose) constituaient la principale voie d'excrétion, avec 17 % de le dose rétabli dans urine. Excrétion de inchangé palbociclib dans fèces et urine était 2% et 7% de le administré dose, respectivement.

*Dans vitro*, palbociclib est pas un inhibiteur de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 2D6, et est pas un inducteur de CYP1A2, 2B6, 2C8, et 3A4 à cliniquement pertinent concentration.

*Dans vitro* évaluations indiquer que palbociclib a faible potentiel à inhiber le activités de organique anion transporteur (OAT)1, OAT3, organique cation transporteur (OCT)2, organique anion transporter polypeptide(OATP)1B1, OATP1B3, et bile sel exporter pompe (BSEP) à cliniquement pertinent concentration.

### Spécial populations

#### *Âge, genre, et corps poids*

Basé sur un population pharmacocinétique analyse dans 183 les patients avec cancer (50 mâle et 133 femelle les patients, âge variant depuis 22 à 89 années, et corps poids variant depuis 38 à 123 kg), genre avait Noneffet sur l'exposition au palbociclib, et l'âge et le poids corporel n'ont eu aucun effet cliniquement important sur le exposition de palbociclib.

#### *Pédiatrique population*

Pharmacocinétique de palbociclib a pas a été évalué dans les patients < 18 années de âge.

#### *Hépatique déficience*

Données depuis un pharmacocinétique étude dans sujets avec variable degrés de hépatique fonction indiquer que L'exposition au palbociclib non lié ( $ASC_{inf non liée}$ ) a diminué de 17 % chez les sujets présentant une légère atteinte hépatique. déficience (Enfant-Pugh classe UN), et augmenté par 34% et 77% dans sujets avec modéré (classe B de Child-Pugh) et insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), respectivement, par rapport à sujets ayant une fonction hépatique normale.

L'exposition maximale au palbociclib non lié ( $C_{max non liée}$ ) était augmenté respectivement de 7 %, 38 % et 72 % pour l'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, relatif à sujets avec normale hépatique fonction. Dans ajout, basé sur un population pharmacocinétique analyse qui incluait 183 patients atteints d'un cancer avancé, dont 40 patients présentaient une légère atteinte hépatique déficience basé sur National Cancer Institut (NCI) classification (total bilirubine  $\leq$  Supérieur Limite de Normale (ULN) et Aspartate Aminotransférase (AST) > ULN, ou total bilirubine > 1.0 à 1,5  $\times$  LSN et n'importe lequel AST), bénin hépatique déficience avait Non effet sur le pharmacocinétique de palbociclib.

*Rénal déficience*

Données depuis un pharmacocinétique étude dans sujets avec variable degrés de rénal fonction indiquer que total palbociclib exposition ( $AUC_{info}$ ) augmenté par 39%, 42%, et 31% avec bénin ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 90 \text{ ml/min}$ ), modéré ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ ), et grave ( $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ ) rénal déficience, respectivement, relatif à sujets avec normale ( $\text{ClCr} \geq 90 \text{ ml/min}$ ) rénal fonction. Culminer palbociclib exposition ( $C_{max}$ ) était augmenté par 17%, 12%, et 15 % pour l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport aux sujets ayant une insuffisance rénale normale. rénal fonction. Dans ajout, basé sur un population pharmacocinétique analyse que inclus 183 les patients atteints d'un cancer avancé, où 73 patients présentaient une insuffisance rénale légère et 29 patients une insuffisance rénale modérée. l'insuffisance rénale, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de palbociclib. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patients nécessitant hémodialyse.

*Origine ethnique*

Dans un pharmacocinétique étude dans en bonne santé bénévoles, palbociclib  $AUC_{inf}$  et  $C_{max}$  valeurs étaient 30% et 35% plus haut, respectivement, dans Japonais sujets par rapport avec non-asiatique sujets après un célibataire oral dose. Cependant, cette découverte n'a pas été reproduite de manière cohérente dans les études ultérieures en japonais ou en Patientes asiatiques atteintes d'un cancer du sein après plusieurs doses. Basé sur une analyse du cumul données pharmacocinétiques, de sécurité et d'efficacité dans les populations asiatiques et non asiatiques, aucune dose ajustement basé sur asiatique course est considéré nécessaire.

### 5.3 Préclinique sécurité données

Les principaux résultats concernant les organes cibles après une administration unique et/ou répétée comprenaient hématolymphopoïétique et mâle reproducteur organe effets dans les rats et chiens, et effets sur os et activement croissance incisives dans les rats seulement. Ces systémique toxicités étaient en général observé à cliniquement pertinent expositions basé sur AUC. Partiel à complet renversement de effets sur le hématolymphopoïétique, mâles systèmes reproducteurs et les incisives ont été établis, alors que l'effet osseux n'a pas été inversé après une période de non-administration de 12 semaines. De plus, des effets cardiovasculaires (allongement de l'intervalle QTc, diminution de la fréquence cardiaque et augmentation de l'intervalle RR et de la pression artérielle systolique) ont été identifiés chez télémétré chiens à  $\geq 4$  fois humain clinique exposition basé sur Cmax . \_

#### Cancérogénicité

La cancérogénicité du palbociclib a été évaluée dans une étude de 6 mois sur des souris transgéniques et chez un rat de 2 ans. étude. Le palbociclib s'est révélé cancérigène négatif chez des souris transgéniques à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour. (Non Observé Effet Niveau [Noël] environ 11 fois humain clinique exposition basé sur AUC). Les découvertes néoplasiques liées au palbociclib chez le rat comprenaient une incidence accrue de cellules microgliales tumeurs du système nerveux central des mâles à 30 mg/kg/jour ; il n'y a eu aucun résultat néoplasique dans femelle les rats à n'importe lequel dose en haut à 200 mg/kg/jour. Le NOËL pour lié au palbociclib cancérogénicité effets était dix mg/kg/jour (environ 2 fois le humain clinique exposition basé sur AUC) et 200 mg/kg/jour (environ 4 fois le humain clinique exposition basé sur AUC) dans

mâles et les femelles, respectivement. Le pertinence de le mâle rat néoplasique découverte à humains est inconnu.

#### Génotoxicité

Le palbociclib ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutation inverse bactérienne (Ames) et n'a pas induit de construction chromosomique aberrations dans le *dans vitro* humain lymphocyte chromosome aberration essai.

Palbociclib induit micronoyaux via un aneugène mécanisme dans Chinois Hamster Ovaire cellules *dans vitro* et dans la moelle osseuse des rats mâles à des doses  $\geq$  100 mg/kg/jour. L'exposition des animaux au non Le niveau d'effet observé pour l'aneugénicité était environ 7 fois supérieur à l'exposition clinique humaine, sur la base des AUC.

#### Dépréciation de la fertilité

Le palbociclib n'a pas affecté l'accouplement ou la fertilité chez les rats femelles, quelle que soit la dose testée jusqu'à 300 mg/kg/jour. (environ 3 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC), et aucun effet indésirable n'a été observé. observé dans femelle reproducteur tissus dans dose répétée toxicité études en haut à 300 mg/kg/jour dans le rat et 3 mg/kg/jour chez le chien (environ 5 et 3 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC, respectivement).

Le palbociclib est considéré comme susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez les hommes. humains sur la base de résultats non cliniques chez le rat et le chien. Résultats liés au palbociclib dans les testicules, l'épididyme, la prostate et la vésicule séminale comprenaient une diminution du poids des organes, une atrophie ou une dégénérescence, hypospermie, débris cellulaires intratubulaires, diminution de la motilité et de la densité des spermatozoïdes et diminution de la sécrétion. Ces résultats étaient observé dans les rats et/ou chiens à

expositions 1/9 fois ou sous-thérapeutique par rapport à exposition clinique humaine basée sur l'ASC, respectivement. Réversibilité partielle de l'organe reproducteur masculin effets étaient observés dans le rat et chien suivant un 4- et 12 semaines sans dosage période, respectivement.

Malgré ces mâle reproducteur organe résultats, là étaient Non effets sur accouplement ou la fertilité dans mâles rats à projeté exposition les niveaux 13 fois humain clinique exposition basé sur AUC.

#### Du développement toxicité

Palbociclib est un réversible inhibiteur de dépendant de la cycline kinases 4 et 6, lequel sont les deux impliqué dans régulateur le cellule faire du vélo. Il peut donc avoir risque de fœtal nuire si utilisé pendant grossesse.

Le palbociclib était fœtotoxique chez les animaux gravides. Une incidence accrue d'une variation squelettique (augmenté incidence de un côte présent à le septième cervical vertèbre) à  $\geq 100$  mg/kg/jour était observé chez le rat. Une réduction du poids corporel des fœtus a été observée à une dose maternellement toxique de 300 mg/kg/jour chez rats (3 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC) et une incidence accrue de troubles squelettiques variantes, y compris petit phalanges dans le membre antérieur était observé à un maternellement toxique dose de 20 mg/kg/jour dans lapins (4 fois humain clinique exposition basé sur AUC). Réel fœtal exposition et transplacentaire transfert avoir pas a été examiné.

## **5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS**

### **5.1 Liste de excipients**

#### Capsule contenu

Microcristallin cellulose

Palbociclib 125 mg

---

Lactose monohydraté  
Sodium amidon glycolate  
taper UNSilice colloïdale  
anhydre Magnésium  
stéarate

Capsule coquille

Gélatine  
Oxyde de fer rouge  
(E172) Jaune fer  
oxyde (E172) Titane  
dioxyde (E171)

Impression encre

Gomme laque  
Titane dioxyde (E171)  
Ammonium hydroxyde (28%  
solution) Propylène glycol  
Siméticone

**5.2 Incompatibilités**

Pas en vigueur.

**5.3 Étagère vie**

4 années.

**5.4 Spécial précautions pour stockage**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de stockage.

### **5.5 Nature et Contenu de récipient**

PVC/PCTFE/PVC/Al cloque bande contenant 7 dur gélules (un capsule par cellule).

Chaque carton contient 21 dur gélules (3 cloque bandes par paquet) ou 63 dur gélules (9 cloque bandes par paquet).

PEHD bouteille avec un PP fermeture contenant

21 dur gélules. Pas tous paquets peuvent être

commercialisés.

### **5.6 Spécial précautions pour élimination**

N'importe quel médicament inutilisé ou déchets matériels doivent être éliminés conformément aux exigences locales.