

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé pelliculé  
Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé  
Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de palbociclib.

#### *Excipient à effet notoire :*

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de lactose (sous forme monohydratée).

### Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de palbociclib.

#### *Excipient à effet notoire :*

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de lactose (sous forme monohydratée).

### Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de palbociclib.

#### *Excipient à effet notoire :*

Chaque comprimé pelliculé contient 101 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé violet, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'un diamètre d'environ 9,6 mm, comportant la mention « V » gravée sur une face et la mention « PL1 » gravée sur l'autre face.

### Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé vert, ovale, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 14,4 mm x 7,4 mm, comportant la mention « V » gravée sur une face et la mention « PL2 » gravée sur l'autre face.

### Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé violet, ovale, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 15,5 mm x 8,4 mm, comportant la mention « V » gravée sur une face et la mention « PL3 » gravée sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Palbociclib Viatris est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (*human epidermal growth factor receptor 2* [HER2]-négatif) :

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LH-RH).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Palbociclib Viatris doit être instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

### Posologie

La dose recommandée est de 125 mg de palbociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement (schéma 3/1), constituant un cycle complet de 28 jours. Le traitement par Palbociclib Viatris doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Lorsqu'il est co-administré avec le palbociclib, l'inhibiteur de l'aromatase doit être administré selon le schéma thérapeutique indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Le traitement associant le palbociclib à un inhibiteur de l'aromatase, chez les femmes en pré/périménopause doit toujours être associé à un agoniste de la LH-RH (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'il est co-administré avec le palbociclib, la dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg, administrée par voie intramusculaire les Jours 1, 15, 29, puis une fois par mois par la suite. Veuillez-vous référer au Résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant. Avant le début et pendant toute la durée du traitement associant le palbociclib et le fulvestrant, les femmes en pré/périménopause doivent être traitées par des agonistes de la LH-RH conformément à la pratique clinique locale.

Les patients doivent être encouragés à prendre leur dose approximativement à la même heure chaque jour. En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire lors de cette journée. La dose prescrite suivante doit être prise à l'heure habituelle.

### *Ajustements posologiques*

Une modification de la posologie de Palbociclib Viatris est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter des interruptions temporaires/reports de dose, et/ou des réductions posologiques, ou des interruptions définitives de traitement, conformément au tableau des réductions posologiques présenté dans les Tableaux 1, 2 et 3 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

**Tableau 1. Modifications posologiques de Palbociclib Viatris recommandées en cas d'effets indésirables**

Niveau posologique	Dose
Dose recommandée	125 mg/jour
Première réduction posologique	100 mg/jour
Deuxième réduction posologique	75 mg/jour*

\* Si une réduction posologique supplémentaire en dessous de 75 mg/jour est nécessaire, interrompre le traitement.

Une numération formule sanguine doit être réalisée avant le début du traitement par Palbociclib Viatris et au début de chaque cycle, ainsi qu'au Jour 15 des 2 premiers cycles, et selon les indications cliniques.

Chez les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la numération formule sanguine pour les cycles ultérieurs doit être surveillée tous les 3 mois, avant le début d'un cycle et selon les indications cliniques.

Une numération absolue des neutrophiles (NAN)  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  et une numération plaquettaire  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$  sont recommandées pour recevoir Palbociclib Viatris.

**Tableau 2. Modifications posologiques de Palbociclib Viatris et prise en charge – Toxicités hématologiques**

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3 <sup>a</sup>	<p><u>Jour 1 du cycle :</u> Suspendre Palbociclib Viatris, jusqu'à une récupération à un grade <math>\leq 2</math>, et répéter la surveillance de la numération formule sanguine une semaine plus tard. Après récupération à un grade <math>\leq 2</math>, instaurer le prochain cycle à la <i>même dose</i>.</p> <p><u>Jour 15 des 2 premiers cycles :</u> En cas de grade 3 au Jour 15, poursuivre Palbociclib Viatris à la <i>dose actuelle</i> pour terminer le cycle et répéter la surveillance de la numération formule sanguine au Jour 22. En cas de grade 4 au Jour 22, voir les recommandations de modifications posologiques pour le grade 4 ci-dessous.</p> <p>Envisager une réduction de la posologie en cas de récupération prolongée (<math>&gt; 1</math> semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie de grade 3 récidivante au Jour 1 des cycles ultérieurs.</p>
Grade 3 NAN <sup>b</sup> ( $< 1\ 000$ à $500/\text{mm}^3$ ) + Fièvre $\geq 38,5$ °C et/ou infection	À tout moment : Suspendre Palbociclib Viatris jusqu'à une récupération à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Grade 4 <sup>a</sup>	À tout moment : Suspendre Palbociclib Viatris jusqu'à une récupération à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

Les grades sont attribués selon les critères CTCAE 4.0.

NAN = numération absolue des neutrophiles ; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables) ; LIN = limite inférieure de la normale.

<sup>a</sup> Le tableau s'applique à tous les effets indésirables hématologiques hormis la lymphopénie (sauf si associée à des événements cliniques, par exemple, infections opportunistes).

<sup>b</sup> NAN : Grade 1 : NAN  $< \text{LIN} - 1\ 500/\text{mm}^3$  ; Grade 2 : NAN  $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$  ; Grade 3 : NAN  $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$  ; Grade 4 : NAN  $< 500/\text{mm}^3$ .

**Tableau 3. Modifications posologiques de Palbociclib Viatris et prise en charge – Toxicités non hématologiques**

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Toxicité non hématologique de grade $\geq 3$ (en cas de persistance malgré un traitement médical)	Suspendre jusqu'à résolution des symptômes à : un grade $\leq 1$ ; un grade $\leq 2$ (si non considéré comme un risque de sécurité pour le patient) Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

Les grades sont attribués selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critères terminologiques communs pour les événements indésirables).

L'administration de Palbociclib Viatris doit être définitivement interrompue chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire sévère (voir rubrique 4.4).

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique de Palbociclib Viatriis n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique de Palbociclib Viatriis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de Palbociclib Viatriis est de 75 mg une fois par jour suivant le schéma 3/1 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique de Palbociclib Viatriis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq 15$  mL/min). Chez les patients nécessitant une hémodialyse, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations d'ajustement posologique dans cette population de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Palbociclib Viatriis dans la population pédiatrique pour le traitement du cancer du sein. L'efficacité de Palbociclib Viatriis chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas été démontrée. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

## Mode d'administration

Palbociclib Viatriis est administré par voie orale. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Le palbociclib ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

Les comprimés de Palbociclib Viatriis doivent être avalés entiers (ne pas les mâcher, les broyer ou les fractionner avant de les avaler). Aucun comprimé ne doit être ingéré s'il est brisé, fissuré ou endommagé d'une autre manière.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation de préparations à base de millepertuis (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Femmes en pré/périménopause

Lorsque les femmes en pré/périménopause reçoivent du palbociclib en association avec un inhibiteur de l'aromatase, une ablation ou une suppression ovarienne avec un agoniste de la LH-RH est obligatoire en raison du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase. Le palbociclib en association avec le fulvestrant a été étudié uniquement chez des femmes en pré/périménopause, associé à un agoniste de la LH-RH.

### Maladie viscérale grave

L'efficacité et la tolérance du palbociclib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une maladie viscérale grave (voir rubrique 5.1).

### Affections hématologiques

Il est recommandé d'interrompre le traitement, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement chez les patients développant une neutropénie de grade 3 ou 4. Une surveillance adaptée doit être mise en place (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Une PID et/ou une pneumopathie inflammatoire sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatale, peuvent survenir chez les patients traités par palbociclib, en association avec un traitement endocrinien.

Au cours des études cliniques (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4 % des patients traités par palbociclib ont présenté une PID/pneumopathie inflammatoire, tous grades confondus, 0,1 % ont été de grade 3, et aucun cas de grade 4 ou d'issue fatale n'a été rapporté.

D'autres cas de PID/pneumopathie inflammatoire ont été observés après la mise sur le marché et des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés à la recherche de symptômes pulmonaires indiquant une PID/pneumopathie inflammatoire (par ex., hypoxie, toux, dyspnée). Chez les patients présentant des nouveaux symptômes respiratoires ou s'aggravant et chez lesquels le développement d'une PID/pneumopathie inflammatoire est suspecté, le traitement par palbociclib doit être immédiatement interrompu et le patient doit être évalué. L'administration de palbociclib doit être définitivement interrompue chez les patients présentant une PID ou une pneumopathie inflammatoire sévère (voir rubrique 4.2).

### Infections

Dans la mesure où le palbociclib présente des propriétés myélosuppressives, il peut prédisposer les patients à des infections.

Des infections ont été rapportées à un taux plus élevé chez les patients traités par palbociclib au cours d'études cliniques randomisées par rapport aux patients traités dans le bras comparateur respectif. Des infections de grade 3 ou 4 sont survenues chez respectivement 5,6 % et 0,9 % des patients traités par palbociclib, quelle que soit l'association (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés quant aux signes et symptômes d'infection et recevoir un traitement médical approprié (voir rubrique 4.2).

Les médecins doivent indiquer aux patients que tout épisode de fièvre doit leur être immédiatement signalé.

### Thromboembolie veineuse

Des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez des patients traités par palbociclib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et les symptômes de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, et doivent recevoir un traitement médical approprié.

### Insuffisance hépatique

Le palbociclib doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, en surveillant étroitement tout signe de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Insuffisance rénale

Le palbociclib doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, en surveillant étroitement tout signe de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Traitement concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent induire une augmentation de la toxicité (voir rubrique 4.5). Au cours du traitement par palbociclib, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée. La co-administration ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques potentiels. Si la co-administration d'un inhibiteur du CYP3A ne peut être évitée, réduire la dose de palbociclib à 75 mg une fois par jour. Lors de l'interruption de l'inhibiteur puissant du CYP3A, la dose de palbociclib doit être augmentée (après 3 – 5 demi-vies de l'inhibiteur) pour atteindre la dose utilisée avant l'instauration de ce dernier (voir rubrique 4.5).

La co-administration des inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de l'exposition au palbociclib et, par conséquent, un risque de manque d'efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de palbociclib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de la co-administration de palbociclib avec des inducteurs du CYP3A modérés (voir rubrique 4.5).

### Femmes en âge de procréer ou partenaires des femmes en âge de procréer

Au cours du traitement par palbociclib, les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace (voir rubrique 4.6).

### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le palbociclib est principalement métabolisé par le CYP3A et par l'enzyme sulfotransférase (SULT) SULT2A1. *In vivo*, le palbociclib est un faible inhibiteur temps-dépendant du CYP3A.

### Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du palbociclib

#### *Effet des inhibiteurs du CYP3A*

L'administration concomitante de multiples doses de 200 mg d'itraconazole avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a augmenté l'exposition totale au palbociclib ( $ASC_{inf}$ ) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) respectivement d'environ 87 % et 34 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, comprenant notamment, sans s'y limiter : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, télaprèvir, télithromycine, voriconazole, et pamplemousse ou jus de pamplemousse, doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration avec des inhibiteurs légers et modérés du CYP3A.

#### *Effet des inducteurs du CYP3A*

L'administration concomitante de multiples doses de 600 mg de rifampicine avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a diminué l' $ASC_{inf}$  et la  $C_{max}$  respectivement de 85 % et 70 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, comprenant notamment, sans s'y limiter : carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine et millepertuis, doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de 400 mg de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a diminué l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib respectivement de 32 % et 11 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le traitement est administré avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubrique 4.4).

#### Effets des agents à action antiacide

L'administration concomitante de multiples doses de rabéprazole, un IPP, et d'un seul comprimé de palbociclib 125 mg, à jeun, n'a eu aucun effet sur le taux et le degré d'absorption du palbociclib, par rapport à l'administration d'un seul comprimé de palbociclib 125 mg en monothérapie.

Compte tenu de l'effet réduit sur le pH gastrique des inhibiteurs des récepteurs H2 et des antiacides locaux comparé aux IPP, aucun effet cliniquement significatif des inhibiteurs des récepteurs H2 ou des antiacides locaux n'est à prévoir sur l'exposition au palbociclib.

#### Effets du palbociclib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le palbociclib est un faible inhibiteur temps-dépendant du CYP3A après une administration quotidienne de 125 mg à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de midazolam avec de multiples doses de palbociclib a augmenté l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du midazolam respectivement de 61 % et de 37 %, par rapport à l'administration du midazolam seul.

Lors de la co-administration avec le palbociclib, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrats sensibles du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit (par ex. alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus), le palbociclib pouvant augmenter leur exposition.

#### Interactions médicamenteuses entre le palbociclib et le létrozole

Des données issues de la partie de l'évaluation portant sur les interactions médicamenteuses d'une étude clinique menée chez des patients atteints d'un cancer du sein ont démontré qu'il n'existait aucune interaction médicamenteuse entre le palbociclib et le létrozole lors de la co-administration des deux médicaments.

#### Effet du tamoxifène sur l'exposition au palbociclib

Les données d'une étude d'interactions médicamenteuses menée chez des sujets sains de sexe masculin ont indiqué que les expositions au palbociclib étaient comparables lorsqu'une dose unique de palbociclib était co-administrée avec de multiples doses de tamoxifène ou lorsque le palbociclib était administré seul.

#### Interactions médicamenteuses entre le palbociclib et le fulvestrant

Des données issues d'une étude clinique menée chez des patients atteints d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existait aucune interaction médicamenteuse significative entre le palbociclib et le fulvestrant lors de la co-administration des deux médicaments.

#### Interactions médicamenteuses entre le palbociclib et les contraceptifs oraux

Aucune étude d'interactions médicamenteuses entre le palbociclib et les contraceptifs oraux n'a été menée (voir rubrique 4.6).

## Études *in vitro* avec des transporteurs

Les données *in vitro* indiquent que le palbociclib peut potentiellement inhiber le transport médié par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) intestinales. Par conséquent, l'administration du palbociclib avec des médicaments substrats de la P-gp (par ex. digoxine, dabigatran, colchicine) ou de la BCRP (par ex. pravastatine, rosuvastatine, fluvastatine, sulfasalazine) peut augmenter leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. Les données *in vitro* indiquent que le palbociclib pourrait inhiber le système de transport cationique organique OCT1 et donc pourrait augmenter l'exposition des médicaments substrats de ce transporteur (par ex., metformine).

## Interaction médicamenteuse entre le palbociclib et les statines

L'utilisation concomitante du palbociclib et de statines qui sont des substrats du CYP3A4 et/ou de la BCRP peut augmenter le risque de rhabdomyolyse en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique des statines. Des cas de rhabdomyolyse, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés à la suite de la co-administration de palbociclib et de simvastatine ou d'atorvastatine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer recevant ce médicament, ou leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées (par ex. une contraception à double-barrière) au cours du traitement et pendant au moins 3 semaines ou 14 semaines après la fin de celui-ci pour les femmes et les hommes respectivement (voir rubrique 4.5).

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du palbociclib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le palbociclib n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez l'être humain ou l'animal pour évaluer l'effet du palbociclib sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel et ses effets sur l'enfant allaité. On ne sait pas si le palbociclib est excrété dans le lait maternel. Les patientes recevant le palbociclib ne doivent pas allaiter.

### Fertilité

Aucun effet sur le cycle œstral (rates) ou sur l'accouplement et la fertilité chez le rat (mâle ou femelle) n'a été mis en évidence au cours des études non cliniques sur la reproduction. Cependant, aucune donnée clinique n'a été recueillie sur la fertilité chez l'être humain. Les résultats sur les organes reproducteurs mâles (dégénérescence des tubes séminifères testiculaires, hypospermie épидidymaire, mobilité et densité plus faibles des spermatozoïdes, et diminution des sécrétions prostatiques) dans des études de sécurité non cliniques indiquent que la fertilité masculine peut être altérée par un traitement par palbociclib (voir rubrique 5.3).

Avant le début du traitement par palbociclib, les hommes peuvent donc envisager une conservation de sperme.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le palbociclib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, le palbociclib peut entraîner une fatigue et les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance global du palbociclib repose sur les données regroupées de 872 patients ayant reçu du palbociclib en association avec une hormonothérapie (N = 527 en association avec le létrozole et N = 345 en association avec le fulvestrant) dans le cadre d'études cliniques randomisées menées chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique positif aux RH et négatif au HER2.

Les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ), rapportés chez les patients recevant du palbociclib au cours d'études cliniques randomisées ont été les suivants : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, diarrhée, alopecie et thrombopénie. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) liés au traitement par palbociclib ont été les suivants : neutropénie, leucopénie, infections, anémie, élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), fatigue et élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT).

Des réductions ou des modifications posologiques suite à la survenue d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 38,4 % des patients recevant du palbociclib, quelle que soit l'association, au cours des études cliniques randomisées.

Un arrêt définitif du traitement suite à la survenue d'un effet indésirable a été nécessaire chez 5,2 % des patients recevant du palbociclib, quelle que soit l'association, au cours des études cliniques randomisées.

##### Tableau des effets indésirables

Le Tableau 4 présente les données regroupées des effets indésirables observés dans le cadre de 3 études randomisées. La durée médiane du traitement par palbociclib pour l'ensemble des données au moment de l'analyse de SG finale était de 14,8 mois.

Le Tableau 5 présente les anomalies biologiques observées à partir des données regroupées provenant de 3 études randomisées.

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes d'organes et par catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 4. Effets indésirables sur la base des données regroupées issues de 3 études randomisées (N = 872) et de l'expérience post-commercialisation**

Classe de systèmes d'organes Fréquence Terme préférentiel <sup>a</sup> (PT)	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Infections et infestations</b> <i>Très fréquent</i> Infections <sup>b</sup>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> <i>Très fréquent</i> Neutropénie <sup>c</sup> Leucopénie <sup>d</sup>	716 (82,1) 424 (48,6)	500 (57,3) 254 (29,1)	97 (11,1) 7 (0,8)

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Tous grades</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Fréquence</b> <b>Terme préférentiel<sup>a</sup> (PT)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Anémie <sup>c</sup>	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Thrombopénie <sup>f</sup>	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Fréquent</i>			
Neutropénie fébrile	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
<i>Très fréquent</i>			
Appétit diminué	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
<b>Affections du système nerveux</b>			
<i>Fréquent</i>			
Dysgueusie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Affections oculaires</b>			
<i>Fréquent</i>			
Vision trouble	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sécheresse oculaire	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Affections vasculaires</b>			
<i>Fréquent</i>			
Thromboembolie veineuse <sup>j</sup>	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
<i>Fréquent</i>			
Épistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
PID/pneumopathie inflammatoire <sup>i</sup>	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
<i>Très fréquent</i>			
Stomatite <sup>g</sup>	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nausées	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarrhée	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vomissements	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
<i>Très fréquent</i>			
Eruption cutanée <sup>h</sup>	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopécie	234 (26,8)	N/A	N/A
Sécheresse cutanée	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Fréquent</i>			
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Peu fréquent</i>			
Lupus érythémateux cutané	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érythème polymorphe	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
<i>Très fréquent</i>			
Fatigue	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asthénie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Fièvre	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Investigations</b>			
<i>Très fréquent</i>			
Élévation de l'ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Élévation de l'ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Fréquent</i>			
Créatinine sanguine augmentée	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; PID = pneumopathie interstitielle diffuse ; N/n = nombre de patients ; N/A = non applicable.

<sup>a</sup> Les PT sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Le terme Infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes Infections et infestations.

<sup>c</sup> Le terme Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminués.

<sup>d</sup> Le terme Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminués.

<sup>e</sup> Le terme Anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué.

- <sup>f</sup> Le terme Thrombopénie inclut les PT suivants : thrombopénie , numération plaquettaire diminuée.
- <sup>g</sup> Le terme Stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, inconfort oropharyngé, douleur oropharyngée, stomatite.
- <sup>h</sup> Le terme Eruption cutanée inclut les PT suivants : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique.
- <sup>i</sup> Le terme PID/pneumopathie inflammatoire inclut tous les PT rapportés faisant partie de la requête MedDRA normalisée (*Standardised MedDRA Query, SMQ*) Pneumopathie interstitielle diffuse (restreinte).
- <sup>j</sup> Le terme Thromboembolie veineuse inclut les PT suivants : embolie pulmonaire, embolie, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique, thrombose.

**Tableau 5. Anomalies biologiques observées à partir des données regroupées provenant de 3 études randomisées (N = 872)**

Anomalies biologiques	Palbociclib plus létrozole ou fulvestrant			Bras comparateurs*		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Globules blancs diminués	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrophiles diminués	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Créatinine sanguine augmentée	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anémie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Plaquettes diminuées	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Élévation de l'ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Élévation de l'ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase ; N = nombre de patients ; N/A = non applicable.

Remarque : les résultats de la boratoire sont classés en fonction du degré de gravité des critères CTCAE du NCI (version 4.0).

\* létrozole ou fulvestrant

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Globalement, une neutropénie, tous grades confondus, a été rapportée chez 716 (82,1 %) patients recevant du palbociclib, quelle que soit l'association. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 500 (57,3 %) patients et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 97 (11,1 %) patients (voir Tableau 4).

Au cours de 3 études cliniques randomisées, le délai médian jusqu'au premier épisode de neutropénie tous grades confondus a été de 15 jours (12 – 700 jours) et la durée médiane d'une neutropénie d'un grade  $\geq 3$  a été de 7 jours.

Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 0,9 % des patients recevant le palbociclib en association avec le fulvestrant et chez 1,7 % des patients recevant le palbociclib en association avec le létrozole.

La neutropénie fébrile a été rapportée chez environ 2 % des patients exposés au palbociclib au cours de la totalité du programme clinique.

#### Population pédiatrique

Le palbociclib, en association avec une chimiothérapie, a été évalué chez 79 patients pédiatriques présentant des tumeurs solides incluant des sarcomes d'Ewing (SEW) récidivants ou réfractaires dans le cadre de l'étude A5481092 (voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité du palbociclib dans cette population pédiatrique était cohérent avec le profil de sécurité connu pour la population adulte.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

En cas de surdosage par palbociclib, une toxicité aussi bien gastro-intestinale (par exemple, nausées, vomissements) qu'hématologique (par ex., neutropénie) peut survenir. Un traitement symptomatique général devra être instauré.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EF01.

#### Mécanisme d'action

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (*cyclin-dependent kinases 4 and 6*, CDK) hautement sélectif et réversible. La cycline D1 et les CDK4/6 sont en aval de multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire.

#### Effets pharmacodynamiques

En inhibant les CDK4/6, le palbociclib réduit la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. L'évaluation du palbociclib sur un panel de lignées cellulaires de cancer du sein caractérisées sur le plan moléculaire a montré une activité élevée vis-à-vis des cancers du sein de type luminal, en particulier les cancers du sein positifs aux récepteurs des œstrogènes (RE+). Dans les lignées cellulaires évaluées, la perte de la protéine du rétinoblastome (Rb) a été associée à une activité moindre du palbociclib. Toutefois, dans une étude de suivi avec des échantillons de tumeur fraîche, aucune relation entre l'expression de RB1 et la réponse de la tumeur n'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 (modèles PDX). Les données cliniques disponibles sont rapportées à la rubrique efficacité et tolérance (voir rubrique 5.1).

#### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du palbociclib sur l'intervalle QT, corrigé en fonction de l'intervalle de la fréquence cardiaque (QTc), a été évalué à l'aide des modifications évaluées par ECG à des intervalles prédéfinis à partir de l'inclusion et des données pharmacocinétiques correspondantes chez 77 patients atteints d'un cancer du sein avancé. Le palbociclib n'a pas prolongé le QTc de manière cliniquement significative à la dose recommandée de 125 mg par jour (schéma 3/1).

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Étude de phase III randomisée PALOMA-2 : palbociclib en association avec le létrozole*

L'efficacité du palbociclib en association avec le létrozole par rapport au létrozole associé à un placebo a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double insu, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, menée chez des femmes atteintes de cancer du sein localement avancé (non candidat à une résection chirurgicale ou à une radiothérapie avec une intention curative) ou métastatique positif aux RH et négatif au HER2 n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie avancée.

Au total, 666 femmes ménopausées ont été randomisées selon un rapport 2/1 pour recevoir l'association palbociclib plus létrozole ou l'association placebo plus létrozole et stratifiées selon le site de la maladie (viscéral *versus* non viscéral), l'intervalle libre sans maladie après la fin du traitement (néo) adjuvant jusqu'à la récurrence de la maladie (métastatique *de novo versus*  $\leq 12$  mois *versus*  $> 12$  mois), et selon le type de traitement antitumoral (néo) adjuvant préalable (traitement hormonal antérieur *versus* aucun traitement hormonal antérieur). Les patientes présentant une propagation viscérale, symptomatique, avancée, et qui risquaient des complications mettant en jeu leur pronostic vital à court terme (incluant les patientes avec épanchement massif non contrôlé [pleural, péricardique, péritonéal], lymphangite pulmonaire, et atteinte hépatique supérieure à 50%) n'ont pas été éligibles à l'inclusion dans l'étude.

Les patientes ont poursuivi le traitement attribué jusqu'à progression objective de la maladie, détérioration des symptômes, toxicité inacceptable, décès ou retrait du consentement, en fonction du premier événement survenu. Un cross-over entre les bras de traitement n'a pas été autorisé.

Les patientes étaient bien appariées selon les caractéristiques démographiques et pronostiques initiales entre les bras palbociclib plus létrozole et placebo plus létrozole. L'âge médian des patientes incluses dans cette étude était de 62 ans (de 28 à 89 ans), 48,3 % des patientes ont été traitées par chimiothérapie et 56,3 % des patientes ont reçu un traitement antihormonal dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant avant leur diagnostic de cancer du sein avancé tandis que 37,2 % des patientes n'ont reçu aucun traitement systémique antérieur dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant. La majorité des patientes (97,4 %) présentaient une maladie métastatique à l'inclusion, 23,6 % des patientes présentaient uniquement des atteintes osseuses et 49,2 % des patientes présentaient une maladie viscérale.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) version 1.1. Les critères d'évaluation secondaires ont été les suivants : taux de réponse objective (TRO), taux de bénéfice clinique (TBC), tolérance et modification de la qualité de vie (QdV).

À la date du gel des données du 26 février 2016, l'étude a atteint son objectif principal d'amélioration de la survie sans progression (SSP). Le hazard ratio (HR) observé était de 0,576 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,46 – 0,72) en faveur de l'association palbociclib plus létrozole, avec une valeur de *p* unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié de  $< 0,000001$ . Une analyse actualisée des critères d'évaluation principal et secondaires a été effectuée après 15 mois de suivi supplémentaires (date du gel des données : 31 mai 2017). Au total, 405 événements de SSP ont été observés ; 245 événements (55,2 %) dans le bras palbociclib plus létrozole et 160 (72,1 %) dans le bras comparateur, respectivement.

Le Tableau 6 présente les résultats d'efficacité basés sur les analyses primaires et actualisées de l'étude PALOMA-2, telles qu'évaluées par l'investigateur et par le comité de revue indépendant.

**Tableau 6. PALOMA-2 (population en intention de traiter) - Résultats d'efficacité basés sur les dates de gel des données primaires et actualisées**

	Analyse primaire (Au 26 février 2016)		Analyse actualisée (Au 31 mai 2017)	
	Palbociclib plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)	Palbociclib plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)
<b>Survie sans progression selon l'évaluation de l'investigateur</b>				
Nombre d'événements (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
SSP médiane [mois (IC à 95 %)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Risque relatif [(IC à 95 %) et valeur de <i>p</i> ]	0,576 (0,463, 0,718), <i>p</i> < 0,000001		0,563 (0,461, 0,687), <i>p</i> < 0,000001	
<b>Survie sans progression selon l'évaluation du comité indépendant</b>				

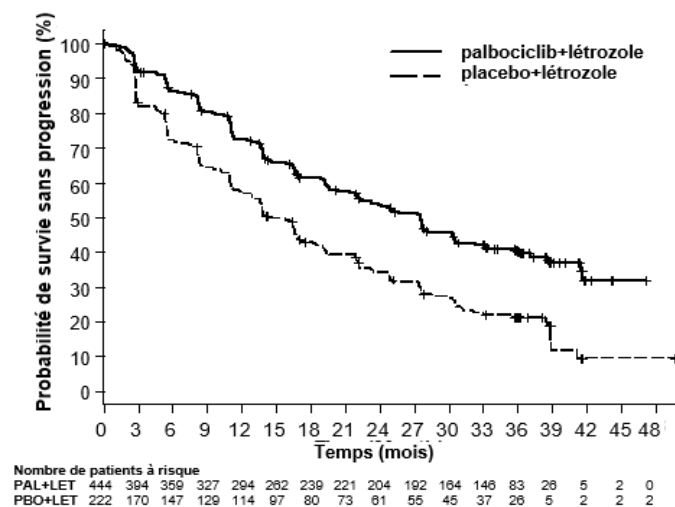
	Analyse primaire (Au 26 février 2016)		Analyse actualisée (Au 31 mai 2017)	
	Palbociclib plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)	Palbociclib plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)
Nombre d'événements (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
SSP médiane [mois (IC à 95 %)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur de <i>p</i> unilatérale	0,653 (0,505, 0,844), <i>p</i> = 0,000532		0,611 (0,485, 0,769), <i>p</i> = 0,000012	
TRO* [% (IC à 95 %)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
TRO* maladie mesurable [% (IC à 95 %)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
TBC* [% (IC à 95 %)]	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 patientes ; IC = intervalle de confiance ; NE = non estimé ; TRO = taux de réponse objective ; TBC = taux de bénéfice clinique ; SSP = survie sans progression.

\* Les résultats des critères d'évaluation secondaires reposent sur les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1.

Les courbes de Kaplan-Meier de la SSP basées sur la date de gel des données actualisées du 31 mai 2017 sont présentées à la Figure 1 ci-dessous.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Étude PALOMA-2 (31 mai 2017)**



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

Une série d'analyses en sous-groupes prédéfinis de la SSP ont été effectuées en fonction des facteurs pronostiques et des caractéristiques initiales afin d'évaluer la cohérence interne de l'effet du traitement. Dans le bras palbociclib plus létrozole, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans tous les sous-groupes spécifiques de patientes définis par des facteurs de stratification et des caractéristiques initiales dans les analyses primaires et actualisées.

D'après la date de gel des données du 31 mai 2017, cette réduction du risque a continué d'être observée dans les sous-groupes suivants : (1) patientes présentant des métastases viscérales (HR de

0,62 [IC à 95 % : 0,47, 0,81] survie sans progression médiane [SSPm] de 19,3 *versus* 12,3 mois), ou ne présentant pas de métastases viscérales (RR de 0,50 [IC à 95 % : 0,37, 0,67], SSPm 35,9 *versus* 17,0 mois) et (2) patientes présentant uniquement des atteintes osseuses (RR de 0,41 [IC à 95 % : 0,26, 0,63], SSPm 36,2 *versus* 11,2 mois), ou ne présentant pas uniquement des atteintes osseuses (RR de 0,62 [IC à 95 % : 0,50, 0,78], SSPm 24,2 *versus* 14,5 mois). De la même façon, dans le bras palbociclib plus létrozole, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée chez 512 patientes avec des tumeurs testées positives à la protéine Rb en immunohistochimie (IHC) (RR de 0,543 [IC à 95 % : 0,433, 0,681], SSPm 27,4 *versus* 13,7 mois). Pour les 51 patientes à IHC négative à la protéine Rb, la différence entre les deux bras de traitement n'était pas statistiquement significative (RR de 0,868 [IC à 95 % : 0,424, 1,777], SSPm 23,2 *versus* 18,5 mois) pour le traitement palbociclib plus létrozole *versus* placebo plus létrozole, respectivement.

Des paramètres d'efficacité additionnels (TRO et temps jusqu'à obtention de la réponse [TRT]) évalués dans des sous-groupes de patientes avec ou sans maladie viscérale basés sur la date de gel des données actualisée du 31 mai 2017 sont présentés au Tableau 7.

**Tableau 7. Résultats d'efficacité chez les patientes présentant une maladie viscérale ou non viscérale de l'étude PALOMA-2 (population en intention de traiter ; date de gel des données du 31 mai 2017)**

	Maladie viscérale		Maladie non viscérale	
	Palbociclib plus létrozole (N = 214)	Placebo plus létrozole (N = 110)	Palbociclib plus létrozole (N = 230)	Placebo plus létrozole (N = 112)
TRO [% (IC à 95 %)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TRT, médiane [mois (intervalle)]	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 patientes ; IC = intervalle de confiance ; TRO = taux de réponse objective d'après les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1 ; TRT = temps jusqu'à obtention de la première réponse tumorale

Au moment des analyses actualisées, le délai moyen entre la randomisation et le deuxième traitement était de 38,8 mois dans le bras palbociclib plus létrozole et de 28,8 mois dans le bras placebo plus létrozole, RR 0,73 (IC à 95 % : 0,58, 0,91).

Les résultats de l'analyse de SG finale de l'étude PALOMA-2 sont présentés dans le Tableau 8. Après une durée médiane de suivi de 90 mois, les résultats de SG finale n'étaient pas statistiquement significatifs. La courbe de Kaplan-Meier de la SG est présentée dans la Figure 2.

**Tableau 8. PALOMA-2 (population en intention de traiter) — Résultats de survie globale finale**

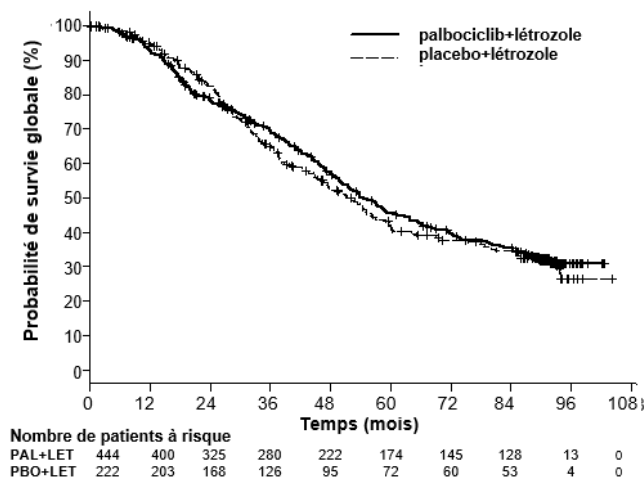
Survie globale (SG) finale (date de gel des données du 15 novembre 2021)		
	Palbociclib plus létrozole (N = 444)	Placebo plus létrozole (N = 222)
Nombre d'événements (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Nombre de sujets faisant toujours l'objet d'un suivi (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
SG médiane (mois [IC à 95 %])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur de $p^\dagger$	0,956 (0,777, 1,177), $p = 0,6755^{*}$	

IC = intervalle de confiance.

\* Non statistiquement significatif.

† Valeur de  $p$  bilatérale basée sur un test du log-rank stratifié selon le site de la maladie (viscéral *versus* non viscéral) par randomisation.

**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter) — PALOMA-2**



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

### Étude de phase III randomisée PALOMA-3 : palbociclib en association avec le fulvestrant

L'efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant par rapport au fulvestrant associé à un placebo a été évaluée au cours d'une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double insu, en groupes parallèles, menée chez des femmes atteintes de cancer du sein localement avancé (non candidat à une résection chirurgicale ou à une radiothérapie avec une intention curative) ou métastatique, RH+, HER2-, quel que soit leur statut ménopausique, dont la maladie a progressé après une hormonothérapie antérieure dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant ou métastatique.

Au total, 521 femmes en pré/périménopause et ménopausées dont la maladie avait progressé durant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante, durant ou au cours du mois suivant une hormonothérapie antérieure pour une maladie avancée, ont été randomisées selon un rapport 2/1 pour recevoir l'association palbociclib plus fulvestrant ou placebo plus fulvestrant, et stratifiées : selon la sensibilité documentée au traitement hormonal antérieur, le statut ménopausique à l'entrée dans l'étude (pré/périménopause *versus* ménopause), et à la présence de métastases viscérales. Des femmes en pré/périménopause ont reçu la goséréline en tant qu'agoniste de la LH-RH. Les patientes présentant une propagation viscérale, symptomatique, avancée/ métastatique, et qui risquaient des complications mettant en jeu leur pronostic vital à court terme (incluant les patientes avec épanchement massif non contrôlé [pleural, péricardique, péritonéal], lymphangite pulmonaire, et atteinte hépatique supérieure à 50 %), n'ont pas été éligibles à l'inclusion dans l'étude.

Les patientes ont poursuivi le traitement attribué jusqu'à progression objective de la maladie, détérioration des symptômes, toxicité inacceptable, décès ou retrait du consentement, en fonction de la survenue du premier événement.

Un cross-over entre les bras de traitement n'a pas été autorisé.

Les patientes étaient bien appariées selon les caractéristiques démographiques et pronostiques initiales entre le bras palbociclib plus fulvestrant et le bras placebo plus fulvestrant. L'âge médian des patientes incluses dans cette étude était de 57 ans (de 29 à 88 ans). Dans chacun des bras de traitement, la majorité des patientes étaient d'origine caucasienne, présentaient une sensibilité documentée au traitement hormonal antérieur et étaient ménopausées. Environ 20 % des patientes étaient en pré/périménopause. Toutes les patientes avaient reçu un traitement systémique antérieur et la plupart des patientes de chacun des bras de traitement avaient reçu une chimiothérapie préalable pour leur diagnostic initial. Plus de la moitié d'entre elles (62 %) présentaient un indice de performance ECOG de 0 ; 60 % présentaient des métastases viscérales et 60 % avaient reçu plusieurs traitements hormonaux antérieurs pour leur diagnostic initial.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. Des analyses complémentaires sur la SSP ont été réalisées sur la base d'une revue radiologique centralisée indépendante. Les critères d'évaluation secondaires ont été les suivants : TRO, TBC, SG, tolérance et délai avant détérioration du critère composite de la douleur.

L'étude a atteint son critère principal concernant l'allongement de la SSP évaluée par l'investigateur lors de l'analyse intermédiaire réalisée sur 82 % des événements de SSP prévus ; les résultats ont passé la limite d'efficacité pré-spécifiée de Haybittle-Peto ( $\alpha = 0,00135$ ), démontrant un allongement statistiquement significatif de la SSP et un effet cliniquement significatif du traitement.

Des données d'efficacité actualisées plus récemment sont présentées dans le Tableau 9.

Après une période de suivi médiane de 45 mois, l'analyse de SG finale a été effectuée sur la base de 310 événements (60 % des patients randomisés). Une différence de 6,9 mois a été observée au niveau de la SG médiane dans le bras palbociclib plus fulvestrant par rapport au bras placebo plus fulvestrant ; ce résultat n'était pas statistiquement significatif au seuil de signification prédéfini de 0,0235 (unilatéral). Dans le bras placebo plus fulvestrant, 15,5 % des patients randomisés ont reçu du palbociclib et d'autres inhibiteurs des CDK comme traitements ultérieurs post-progression.

Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur et les données de SG finales provenant de l'étude PALOMA-3 sont présentés dans le Tableau 9. Les courbes de Kaplan-Meier correspondantes sont représentées aux Figures 3 et 4, respectivement.

**Tableau 9. Résultats d'efficacité – PALOMA-3 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)**

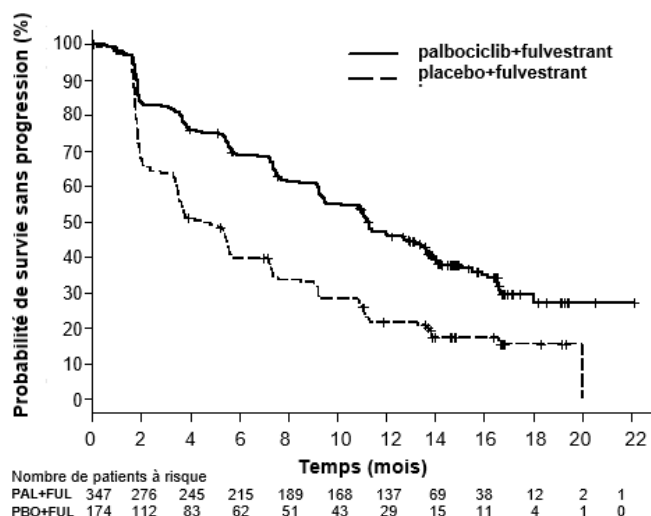
	Analyse actualisée (au 23 octobre 2015)	
	Palbociclib plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
<b>Survie sans progression (SSP)</b>		
Nombre d'événements (%)	200 (57,6 %)	133 (76,4 %)
Médiane [mois (IC à 95 %)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur de $p$	0,497 (0,398 – 0,620), $p < 0,000001$	
<b>Critères d'évaluation secondaires</b>		
TRO [% (IC à 95 %)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
TRO (maladie mesurable) [% (IC à 95 %)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
TBC [% (IC à 95 %)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
<b>Survie globale (SG) finale (au 13 avril 2018)</b>		
Nombre d'événements (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Médiane [mois (IC à 95 %)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Risque relatif (IC à 95 %) et valeur de $p^\dagger$	0,814 (0,644, 1,029) $p = 0,0429^{**}$	

TBC = taux de bénéfice clinique ; IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ; TRO = taux de réponse objective. Les résultats du critère d'évaluation secondaire reposent sur les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1.

\* Non statistiquement significatif.

† Valeur de  $p$  unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié par la présence de métastases viscérales et la sensibilité à l'hormonothérapie antérieure par randomisation.

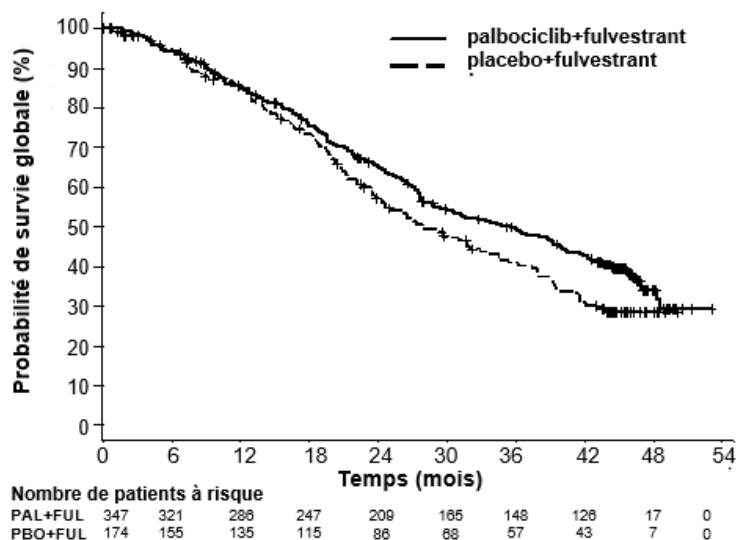
**Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – Étude PALOMA-3 (au 23 octobre 2015)**



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

Dans le bras palbociclib plus fulvestrant, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans tous les sous-groupes spécifiques de patientes définis par des facteurs de stratification et des caractéristiques initiales. Cela a été mis en évidence chez les femmes en pré/périménopause (RR de 0,46 [IC à 95 % : 0,28 – 0,75]) et les femmes ménopausées (RR de 0,52 [IC à 95 % : 0,40 – 0,66]), les patientes présentant des métastases viscérales (RR de 0,50 [IC à 95 % : 0,38 – 0,65]) et les patientes ne présentant pas de métastases viscérales (RR de 0,48 [IC à 95 % : 0,33 – 0,71]). Un bénéfice a également pu être observé quel que soit le nombre de lignes de traitement antérieur dans le contexte métastatique : que ce soit 0 (RR de 0,59 [IC à 95 % : 0,37 – 0,93]), 1 (RR de 0,46 [IC à 95 % : 0,32 – 0,64]), 2 (RR de 0,48 [IC à 95 % : 0,30 – 0,76]), ou  $\geq 3$  lignes (RR de 0,59 [IC à 95 % : 0,28 – 1,22]).

**Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter) – Étude PALOMA-3 (au 13 avril 2018)**



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

Le Tableau 10 présente d'autres mesures d'efficacité (TRO et TRT) évaluées dans les sous-groupes de patientes avec ou sans atteinte viscérale.

**Tableau 10. Résultats d'efficacité de l'étude PALOMA-3 dans la maladie viscérale et non viscérale (population en intention de traiter [ITT])**

	Maladie viscérale		Maladie non viscérale	
	Palbociclib plus fulvestrant (N = 206)	Placebo plus fulvestrant (N = 105)	Palbociclib plus fulvestrant (N = 141)	Placebo plus fulvestrant (N = 69)
TRO [% (IC à 95 %)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TRT, Médiane [mois (intervalle)]	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 patientes ; IC = intervalle de confiance ; TRO = taux de réponse objective d'après les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1 ; TRT = temps jusqu'à obtention de la première réponse tumorale.

Les symptômes rapportés par les patientes ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ou « EORTC QLQ-C30 » et de son module spécifique sur le cancer du sein (EORTC QLQ-BR23). Au total, 335 patientes du bras palbociclib plus fulvestrant et 166 patientes du bras fulvestrant seul ont rempli le questionnaire à l'inclusion et au cours d'au moins une visite après le début de l'étude.

Le délai avant détérioration était pré-défini comme étant le délai entre l'inclusion et la première survenue d'une augmentation  $\geq 10$  points des scores en termes de symptômes douloureux. L'ajout du palbociclib au fulvestrant a apporté un bénéfice symptomatique en allongeant significativement le délai avant détérioration de la douleur en comparaison avec l'association de placebo et de fulvestrant (médiane de 8,0 mois *versus* 2,8 mois ; RR = 0,64 [IC à 95 % : 0,49, 0,85] ;  $p < 0,001$ ).

### Population pédiatrique

Une fraction de la phase II randomisée et en ouvert de l'étude A5481092 a comparé l'efficacité de l'association du palbociclib, de l'irinotécan (IRN) et du témozolomide (TMZ) par rapport à l'association de l'IRN et du TMZ seuls dans le traitement de patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) et de jeunes adultes (âgés de 18 à 20 ans) atteints de sarcomes d'Ewing récidivants ou réfractaires pour qui aucun traitement standard n'est disponible.

L'analyse intermédiaire pré-spécifiée a été réalisée sur la base de 33 événements de survie sans événement (SSE) (61,1 % des 54 participants). Le RR observé pour l'association palbociclib + IRN + TMZ comparé à l'association IRN + TMZ seuls était de 2,03 (IC à 95 % : 0,902, 4,572 ; valeur de  $p$  unilatérale stratifiée = 0,9621).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le palbociclib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib ont été déterminées chez des patients atteints de tumeurs solides, notamment de cancer du sein avancé et chez des volontaires sains.

### Absorption

La  $C_{max}$  du palbociclib est généralement observée entre 4 et 12 heures (temps pour atteindre la concentration maximale [ $T_{max}$ ]) après une administration orale de comprimés de palbociclib. La

biodisponibilité absolue moyenne du palbociclib après une dose orale de 125 mg est de 46 %. Dans l'intervalle posologique de 25 mg à 225 mg, l'aire sous la courbe (ASC) et la  $C_{\max}$  augmentent en général de façon proportionnelle à la dose. L'état d'équilibre est atteint dans les 8 jours suivant une administration quotidienne répétée. Avec une administration quotidienne répétée, le palbociclib s'accumule selon un ratio d'accumulation médian de 2,4 (entre 1,5 et 4,2).

### Effet des aliments

L'ASC<sub>inf</sub> et la  $C_{\max}$  du palbociclib ont augmenté de 22 % et de 26 %, respectivement, lorsque les comprimés de palbociclib ont été administrés avec un repas riche en matières grasses et en calories (environ 800 à 1 000 calories dont 150, 250, et 500 à 600 calories provenant des protéines, des glucides et des lipides, respectivement), et de 9 % et 10 %, respectivement, lorsque les comprimés de palbociclib ont été administrés avec un repas modérément riche en matières grasses et standard en calories (environ 500 à 700 calories dont 75 à 105, 250 à 350, et 175 à 245 calories provenant des protéines, des glucides et des lipides, respectivement), par rapport aux comprimés de palbociclib administrés après une nuit de jeûne. Compte tenu de ces résultats, les comprimés de palbociclib peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

### Distribution

La liaison du palbociclib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* a été d'environ 85 %, sans dépendance vis-à-vis de la concentration. La fraction libre ( $f_i$ ) moyenne du palbociclib dans le plasma humain *in vivo* a augmenté progressivement avec l'aggravation de la fonction hépatique. Aucune tendance évidente n'a pu être observée au niveau de la  $f_i$  moyenne du palbociclib dans le plasma humain *in vivo* lors de l'aggravation de la fonction rénale. *In vitro*, la captation de palbociclib dans les hépatocytes humains s'est faite majoritairement par une diffusion passive. Le palbociclib n'est pas un substrat d'OATP1B1 ou d'OATP1B3.

### Biotransformation

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le palbociclib subit un métabolisme hépatique important chez l'homme. Après une administration orale d'une dose unique de 125 mg de [<sup>14</sup>C] palbociclib chez l'homme, les principales voies métaboliques du palbociclib comprennent l'oxydation et la sulfonation, l'acylation et la glucuronidation ne constituant que des voies mineures. Le palbociclib constituait la principale entité médicamenteuse circulante dans le plasma.

La majorité du produit a été excrétée sous forme de métabolites. Dans les fèces, le conjugué acide sulfamique du palbociclib a été le principal composant lié au médicament, représentant 25,8 % de la dose administrée. Des études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains, des fractions hépatiques cytosoliques et S9 et des enzymes sulfotransférases recombinantes (SULT) ont indiqué que le CYP3A et le SULT2A1 sont principalement impliqués dans le métabolisme du palbociclib.

### Élimination

La moyenne géométrique apparente de la clairance orale (CL/F) du palbociclib a été de 63 L/h, tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne a été de 28,8 heures chez des patients atteints de cancer du sein avancé. Chez 6 sujets sains de sexe masculin ayant reçu une dose orale unique de [<sup>14</sup>C] palbociclib, un pourcentage médian de 92 % de la dose totale radioactive administrée a été retrouvé en 15 jours ; les fèces (74 % de la dose) ont constitué la principale voie d'excrétion, avec 17 % de la dose retrouvée dans les urines. L'excrétion de palbociclib sous forme inchangée dans les fèces et l'urine a représenté respectivement 2 % et 7 % de la dose administrée.

*In vitro*, le palbociclib n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6, et n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C8 et 3A4 aux concentrations cliniquement significatives.

Les évaluations *in vitro* indiquent que le palbociclib a un faible potentiel inhibiteur de l'activité du transporteur d'anions organiques-1 (*organic anion transporter 1*, OAT1), OAT3, du transporteur de cations organiques-2 (*organic cation transporter 2*, OCT2), du polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1), OATP1B3 et de la pompe d'exportation des sels biliaires (*bile salt export pump*, BSEP) aux concentrations cliniquement significatives.

### Populations particulières

#### *Âge, sexe et masse corporelle*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez 183 patients atteints de cancer (50 hommes et 133 femmes, âgés de 22 à 89 ans et de poids corporel compris entre 38 et 123 kg), le sexe n'a eu aucun effet sur l'exposition au palbociclib, et l'âge et la masse corporelle n'ont pas eu d'effet cliniquement important sur l'exposition au palbociclib.

#### *Population pédiatrique*

L'exposition au palbociclib chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes présentant des tumeurs solides récidivantes ou réfractaires était similaire dans tous les groupes d'âge ( $\leq 6$  ans, de  $> 6$  à  $< 12$  ans, de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans et  $\geq 18$  ans) pour un intervalle posologique compris entre 55 et 95 mg/m<sup>2</sup> (posologie du palbociclib normalisée en fonction de la surface corporelle) et une administration par voie orale une fois par jour du Jour 1 au Jour 14, suivie de 7 jours sans traitement. L'exposition au palbociclib à l'état d'équilibre à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> administrée une fois par jour dans la population pédiatrique était similaire à celle observée chez les participants adultes à la dose approuvée de 125 mg administrée une fois par jour (du Jour 1 au Jour 21, suivie de 7 jours sans traitement).

#### *Insuffisance hépatique*

Les données issues d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets présentant différents degrés de fonction hépatique indiquent que l'exposition non liée au palbociclib ( $ASC_{inf}$  non liée) a diminué de 17 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et a augmenté de respectivement 34 % et 77 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition maximale non liée au palbociclib ( $C_{max}$  non liée) a été augmentée respectivement de 7 %, 38 % et 72 % pour l'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. En outre, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 183 patients atteints de cancer avancé, parmi lesquels 40 patients présentaient une insuffisance hépatique légère d'après la classification du *National Cancer Institute* (NCI) (bilirubine totale  $\leq$  limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT]  $>$  LSN, ou bilirubine totale  $> 1,0$  à  $1,5 \times$  LSN et toute valeur de l'ASAT), l'insuffisance hépatique légère n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib.

#### *Insuffisance rénale*

Les données issues d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets présentant différents degrés de fonction rénale indiquent que l'exposition totale au palbociclib ( $ASC_{inf}$ ) a augmenté respectivement de 39 %, 42 % et 31 % pour l'insuffisance rénale légère ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 90 \text{ mL/min}$ ), modérée ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ ) et sévère ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale ( $\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$ ). L'exposition maximale au palbociclib ( $C_{max}$ ) a été augmentée respectivement de 17 %, 12 % et 15 % pour l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. En outre, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 183 patients atteints de cancer avancé parmi lesquels 73 patients présentaient une insuffisance rénale légère et 29 patients une insuffisance rénale modérée, l'insuffisance rénale légère et modérée n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib. Les propriétés pharmacocinétiques du palbociclib n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une hémodialyse.

### *Origine ethnique*

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains, les valeurs de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> du palbociclib ont été plus élevées respectivement de 30 % et de 35 % chez les sujets japonais par rapport aux sujets non asiatiques après l'administration d'une dose unique par voie orale. Néanmoins, ce résultat ne s'est pas reproduit de manière cohérente au cours d'études ultérieures menées chez des patients japonais ou asiatiques atteints d'un cancer du sein suite à l'administration de doses multiples. D'après une analyse des données cumulatives de pharmacocinétique, de sécurité d'emploi et d'efficacité parmi les populations asiatiques et non asiatiques, aucun ajustement posologique en fonction de la race asiatique n'est considéré comme nécessaire.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les observations sur les organes cibles primaires après une administration unique et/ou répétée comprenaient des effets hématolymphopœïétiques et des effets sur les organes reproducteurs mâles chez le rat et chez le chien, ainsi que des effets sur les os et les incisives en croissance active chez le rat uniquement. Ces toxicités systémiques ont généralement été observées à des expositions cliniquement pertinentes basées sur l'ASC. Une réversibilité partielle à complète des effets sur les systèmes hématolymphopœïétique et reproducteur mâle et sur les incisives a été établie, alors que l'effet sur les os n'a pas été inversé après une période sans traitement de 12 semaines. En outre, des effets cardio-vasculaires (allongement de l'intervalle QTc, diminution de la fréquence cardiaque et augmentation de l'intervalle RR et de la pression artérielle systolique) ont été mis en évidence chez des chiens télémetrés à des expositions  $\geq 4$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de la C<sub>max</sub>.

#### Carcinogénicité

La carcinogénicité du palbociclib a été évaluée au cours d'une étude d'une durée de 6 mois menée chez des souris transgéniques et d'une étude d'une durée de 2 ans menée chez le rat. Le palbociclib n'a pas présenté de carcinogénicité chez les souris transgéniques à des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour (*No Observed Effect Level* [NOEL] soit environ 11 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC). Les résultats néoplasiques liés au palbociclib chez les rats étaient, notamment, une incidence accrue des tumeurs des cellules microgliales dans le système nerveux central des rats mâles à la dose de 30 mg/kg/jour ; aucune constatation néoplasique n'a été observée chez les rates, quelle que soit la dose jusqu'à 200 mg/kg/jour. La NOEL pour les effets carcinogènes liés aux palbociclib était de 10 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC) et de 200 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC) chez les rats mâles et femelles, respectivement. La pertinence des résultats néoplasiques liés au palbociclib chez les rats mâles appliquée à l'homme est inconnue.

#### Génotoxicité

Le palbociclib n'a pas montré de potentiel mutagène au cours d'un test de mutation réverse sur des bactéries (Ames) et n'a pas induit d'aberrations chromosomiques structurales au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* mené sur des lymphocytes humains.

Le palbociclib a induit des micronoyaux par un mécanisme aneugène dans des cellules d'ovaires de hamster chinois *in vitro* et dans la moelle osseuse de rats mâles à des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour. L'exposition des animaux à la dose sans effet observé pour l'aneugénicité correspondait à une exposition environ 7 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC.

#### Altération de la fertilité

Le palbociclib n'a pas affecté l'accouplement ou la fertilité de rats femelles, quelle que soit la dose testée jusqu'à 300 mg/kg/jour (approximativement 3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC), et aucun effet indésirable n'a été observé dans les tissus reproducteurs femelles au cours d'études de toxicité de doses répétées jusqu'à 300 mg/kg/jour chez le rat et 3 mg/kg/jour chez le chien (respectivement près de 5 et 3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC).

Le palbociclib est considéré comme susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez les sujets masculins sur la base des résultats non cliniques chez le rat et le chien. Les résultats liés au palbociclib observés dans les testicules, l'épididyme, la prostate et les vésicules séminales comprennent : diminution du poids des organes, atrophie ou dégénérescence, hypospermie, débris cellulaires intratubulaires, mobilité et densité des spermatozoïdes plus faibles et diminution des sécrétions. Ces résultats ont été observés chez le rat et/ou le chien à des expositions respectivement  $\geq 9$  fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC ou à des doses subthérapeutiques par rapport à celle-ci. Une réversibilité partielle des effets sur les organes reproducteurs mâles a été observée chez le rat et chez le chien après des périodes sans traitement respectives de 4 et 12 semaines.

Malgré ces résultats sur les organes reproducteurs mâles, il n'a été observé aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles à des niveaux d'exposition projetés égaux à 13 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC.

### Toxicité sur le développement

Le palbociclib est un inhibiteur réversible des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines, toutes deux impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Par conséquent, en cas d'utilisation pendant la grossesse, il est susceptible d'avoir des effets délétères pour le fœtus. Le palbociclib a été fœtotoxique chez des animaux gestants. Une augmentation de l'incidence d'une variation squelettique (augmentation de l'incidence d'une côte présente au niveau de la septième vertèbre cervicale) à une dose  $\geq 100$  mg/kg/jour a été observée chez le rat. Une réduction du poids fœtal a été observée à une dose toxique pour la mère de 300 mg/kg/jour chez le rat (3 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC) et une augmentation de l'incidence des variations squelettiques, notamment diminution de la taille des phalanges du membre antérieur, a été observée à une dose toxique pour la mère de 20 mg/kg/jour chez le lapin (4 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'ASC). L'exposition fœtale réelle et le passage à travers la barrière placentaire n'ont pas été examinés.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Crospovidone  
Acide ascorbique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

##### *Palbociclib Viatris 75 mg*

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine (E1518)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

##### *Palbociclib Viatris 100 mg*

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine (E1518)  
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)  
Oxyde de fer jaune (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine (E1518)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu contenant 21 ou 63 comprimés pelliculés et plaquettes calendrier contenant 21 comprimés pelliculés.

Plaquettes unitaires en OPA/Alu/PVC/Alu contenant 21 × 1 ou 63 × 1 comprimés pelliculés.

Flacon en PEHD blanc opaque muni d'un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène à sécurité enfant, scellé par induction en aluminium avec dessiccant, contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Palbociclib Viatris 75 mg, comprimés pelliculés

EU/1/26/2039/001

EU/1/26/2039/002

EU/1/26/2039/003

EU/1/26/2039/004

EU/1/26/2039/005

EU/1/26/2039/006

Palbociclib Viatriis 100 mg, comprimé pelliculé

EU/1/26/2039/007

EU/1/26/2039/008

EU/1/26/2039/009

EU/1/26/2039/010

EU/1/26/2039/011

EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viatriis 125 mg, comprimé pelliculé

EU/1/26/2039/013

EU/1/26/2039/014

EU/1/26/2039/015

EU/1/26/2039/016

EU/1/26/2039/017

EU/1/26/2039/018

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

Date du dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Hongrie

Mylan Germany GmbH,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – COMPRIMÉS DE 75 MG (PLAQUETTES ET FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 75 mg, comprimé pelliculé  
palbociclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé contient 75 mg de palbociclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

21 comprimés pelliculés  
63 comprimés pelliculés  
21 × 1 comprimés pelliculés  
63 × 1 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2039/001	21 comprimés (plaquette)
EU/1/26/2039/002	63 comprimés (plaquette)
EU/1/26/2039/003	21 comprimés (plaquette unitaire)
EU/1/26/2039/004	63 comprimés (plaquette unitaire)
EU/1/26/2039/005	21 comprimés (plaquette calendrier)
EU/1/26/2039/006	100 comprimés (flacon)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Palbociclib Viartis 75 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON – COMPRIMÉS DE 75 MG (avec emballage extérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 75 mg, comprimé pelliculé  
palbociclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé contient 75 mg de palbociclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2039/006    100 comprimés (flacon)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE – COMPRIMÉS DE 75 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatris Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE UNITAIRE – COMPRIMÉS DE 75 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 75 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE CALENDRIER – COMPRIMÉS DE 75 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 75 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – COMPRIMÉS DE 100 MG (PLAQUETTES ET FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé  
palbociclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 100 mg de palbociclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

21 comprimés pelliculés  
63 comprimés pelliculés  
21 × 1 comprimés pelliculés  
63 × 1 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2039/007	21 comprimés (plaquette)
EU/1/26/2039/008	63 comprimés (plaquette)
EU/1/26/2039/009	21 comprimés (plaquette unitaire)
EU/1/26/2039/010	63 comprimés (plaquette unitaire)
EU/1/26/2039/011	21 comprimés (plaquette calendrier)
EU/1/26/2039/012	100 comprimés (flacon)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Palbociclib Viartis 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON – COMPRIMÉS DE 100 MG (avec emballage extérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 100 mg, comprimé pelliculé  
palbociclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé contient 100 mg de palbociclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2039/012      100 comprimés (flacon)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE – COMPRIMÉS DE 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viatriis 100 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatriis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSUDÉS**

**PLAQUETTE UNITAIRE – COMPRIMÉS DE 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 100 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE CALENDRIER – COMPRIMÉS DE 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 100 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR – COMPRIMÉS DE 125 MG (PLAQUETTES ET FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 125 mg, comprimé pelliculé  
palbociclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 125 mg de palbociclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

21 comprimés pelliculés  
63 comprimés pelliculés  
21 × 1 comprimés pelliculés  
63 × 1 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2039/013	21 comprimés (plaquette)
EU/1/26/2039/014	63 comprimés (plaquette)
EU/1/26/2039/015	21 comprimés (plaquette unitaire)
EU/1/26/2039/016	63 comprimés (plaquette unitaire)
EU/1/26/2039/017	21 comprimés (plaquette calendrier)
EU/1/26/2039/018	100 comprimés (flacon)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Palbociclib Viartis 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON – COMPRIMÉS DE 125 MG (avec emballage extérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 125 mg, comprimé pelliculé  
palbociclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé contient 125 mg de palbociclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2039/018      100 comprimés (flacon)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE – COMPRIMÉS DE 125 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatris Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE UNITAIRE – COMPRIMÉS DE 125 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viartis 125 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE CALENDRIER – COMPRIMÉS DE 125 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé  
palbociclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatris Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé pelliculé**  
**Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé**  
**Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé pelliculé**  
palbociclib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Palbociclib Viatris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Palbociclib Viatris
3. Comment prendre Palbociclib Viatris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Palbociclib Viatris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Palbociclib Viatris et dans quels cas est-il utilisé

Palbociclib Viatris est un médicament anticancéreux contenant comme substance active le palbociclib.

Le palbociclib agit en bloquant les protéines appelées kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines, qui régulent la croissance et la division cellulaires. Le blocage de ces protéines peut ralentir la croissance des cellules cancéreuses et retarder la progression de votre cancer.

Palbociclib Viatris est utilisé pour traiter les patients atteints de certains types de cancer du sein (positif aux récepteurs hormonaux, négatif aux récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2), qui se sont étendus au-delà de la tumeur primitive et/ou à d'autres organes. Il est administré avec des inhibiteurs de l'aromatase ou du fulvestrant, qui sont utilisés comme traitements anticancéreux hormonaux.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Palbociclib Viatris

##### Ne prenez jamais Palbociclib Viatris

- si vous êtes allergique au palbociclib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- L'utilisation de préparations contenant du millepertuis, un produit phytothérapeutique utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété, doit être évitée pendant votre traitement par Palbociclib Viatris.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Palbociclib Viatris.

Palbociclib Viatriis peut réduire le nombre de vos globules blancs et affaiblir votre système immunitaire. Par conséquent, vous serez exposé(e) à un risque plus important de contracter une infection pendant votre traitement par Palbociclib Viatriis.

Indiquez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection, par exemple des frissons ou une fièvre.

Des examens sanguins réguliers vous seront prescrits au cours du traitement afin de vérifier si Palbociclib Viatriis affecte vos cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes).

Palbociclib Viatriis peut provoquer des caillots sanguins dans les veines. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez des signes ou des symptômes de caillots sanguins dans les veines tels que douleur ou raideur, gonflement et rougeur de la jambe (ou du bras) affectée, douleur à la poitrine, essoufflement ou étourdissement.

Palbociclib Viatriis peut provoquer une inflammation des poumons grave ou mettant en jeu le pronostic vital pendant le traitement, ce qui peut entraîner le décès. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des nouveaux symptômes ou qui s'aggravent, notamment :

- difficulté à respirer ou essoufflement ;
- toux sèche ;
- douleur à la poitrine.

### **Enfants et adolescents**

Palbociclib Viatriis ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

### **Autres médicaments et Palbociclib Viatriis**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Palbociclib Viatriis peut affecter la manière dont d'autres médicaments agissent.

En particulier, les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Palbociclib Viatriis :

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, télaprévir, et saquinavir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH/SIDA.
- Clarithromycine et télithromycine, des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes.
- Voriconazole, itraconazole, kétoconazole et posaconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques.
- Néfazodone, utilisée pour traiter la dépression.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables lorsqu'ils sont administrés avec Palbociclib Viatriis :

- La quinidine, généralement utilisée pour traiter les problèmes de rythme cardiaque.
- La colchicine, utilisée pour traiter la goutte.
- La pravastatine, la simvastatine, l'atorvastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine, utilisées pour traiter des taux élevés de cholestérol.
- La sulfasalazine, utilisée pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.
- L'alfentanil, utilisé en anesthésie lors d'interventions chirurgicales ; le fentanyl utilisé avant les interventions aussi bien comme analgésique que comme anesthésique.
- La ciclosporine, l'évérolimus, le tacrolimus, le sirolimus, utilisés pour prévenir le rejet lors de greffes d'organes.
- La dihydroergotamine et l'ergotamine, utilisées pour traiter les migraines.
- Le pimozide, utilisé pour traiter la schizophrénie et la psychose chronique.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Palbociclib Viatris :

- Carbamazépine et phénytoïne, utilisés pour lutter contre les crises d'épilepsie ou crises convulsives.
- Enzalutamide utilisé pour traiter le cancer de la prostate.
- Rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose (TB).
- Millepertuis, un produit phytothérapeutique utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété.

### **Palbociclib Viatris avec des aliments et boissons**

Les comprimés de Palbociclib Viatris peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Évitez le pamplemousse et le jus de pamplemousse pendant votre traitement par Palbociclib Viatris car ils pourraient augmenter le risque d'effets indésirables de Palbociclib Viatris.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Vous ne devez pas prendre Palbociclib Viatris si vous êtes enceinte.

Lors du traitement par Palbociclib Viatris, vous devez éviter de débuter une grossesse.

S'il existe une possibilité de début de grossesse pour vous ou votre partenaire, abordez les questions de contraception avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les femmes en âge de procréer et recevant ce médicament ainsi que leurs partenaires de sexe masculin doivent utiliser une contraception appropriée (par ex. contraception à double barrière telle qu'un préservatif et un diaphragme). Ces méthodes doivent être utilisées pendant la durée du traitement et au moins pendant les 3 semaines suivant la fin du traitement pour les femmes et au moins pendant les 14 semaines suivant la fin du traitement pour les hommes.

#### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Palbociclib Viatris. On ne sait pas si Palbociclib Viatris est excrété dans le lait maternel.

#### Fertilité

Palbociclib est susceptible de diminuer la fertilité chez les hommes.

Par conséquent, les hommes peuvent envisager une conservation de sperme avant de débuter le traitement par Palbociclib Viatris.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La fatigue est un effet indésirable très fréquent de Palbociclib Viatris. Si vous vous sentez inhabituellement fatigué(e), soyez très prudent(e) en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines.

### **Palbociclib Viatris contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose (retrouvé dans le lait ou les produits laitiers). Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **3. Comment prendre Palbociclib Viatris**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Palbociclib Viatris est de 125 mg une fois par jour pendant 3 semaines, suivie par 1 semaine sans traitement par Palbociclib Viatris. Votre médecin vous indiquera combien de comprimés pelliculés de Palbociclib Viatris vous devez prendre.

Si vous présentez certains effets indésirables pendant votre traitement par Palbociclib Viatris (voir rubrique 4), votre médecin pourra réduire votre dose ou interrompre le traitement, de façon temporaire ou définitive. La dose peut être réduite à l'un des autres dosages disponibles 100 mg ou 75 mg.

Prenez Palbociclib Viatris une fois par jour, approximativement à la même heure, avec ou sans de la nourriture.

Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau. Ne mâchez pas et ne broyez pas les comprimés. Ne fractionnez pas les comprimés avant de les avaler. Aucun comprimé ne doit être ingéré s'il est brisé, fissuré ou endommagé d'une autre manière

#### **Si vous avez pris plus de Palbociclib Viatris que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris une quantité excessive de Palbociclib Viatris, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Un traitement en urgence peut être nécessaire.

Apportez la boîte et cette notice, afin que le médecin sache ce que vous avez pris.

#### **Si vous oubliez de prendre Palbociclib Viatris**

Si vous oubliez une dose ou si vous vomissez, prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser les comprimés que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Palbociclib Viatris**

N'interrompez pas le traitement par Palbociclib Viatris à moins que votre médecin ne vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- fièvre, frissons, faiblesse, essoufflement, saignement ou tendance à faire des hématomes car ceux-ci pourraient être un signe de trouble hématologique grave ;
- difficulté à respirer, toux sèche ou douleur à la poitrine qui pourrait être le signe d'une inflammation des poumons ;
- jambe douloureuse et gonflée, douleur à la poitrine, essoufflement, respiration rapide ou fréquence cardiaque accélérée, qui peuvent être des signes de la présence de caillots sanguins dans la veine (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Les autres effets indésirables de Palbociclib Viatris peuvent comprendre :

**Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :**

- Infections
- Diminution des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes
- Sensation de fatigue
- Appétit diminué
- Inflammation de la bouche et des lèvres (stomatite), nausées, vomissements, diarrhée
- Éruption cutanée
- Perte des cheveux
- Faiblesse
- Fièvre
- Anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique
- Sécheresse cutanée

**Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- Fièvre avec chute du taux de globules blancs (neutropénie fébrile)
- Vision trouble, augmentation du larmoiement, sécheresse oculaire
- Altération du goût (dysgueusie)
- Saignement de nez
- Rougeur, douleur, desquamation, gonflement et formation de cloques sur la paume des mains et/ou la plante des pieds (syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire [SEPP] ou syndrome Main-Pied)
- Résultat anormal d'une analyse sanguine des reins (taux élevé de créatinine dans le sang)

**Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Inflammation de la peau provoquant des plaques rouges et squameuses et pouvant s'accompagner de douleurs articulaires et de fièvre (lupus érythémateux cutané [LEC]).
- Réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Palbociclib Viatris**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement est endommagé ou s'il a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Palbociclib Viatris

- La substance active est le palbociclib. Les comprimés pelliculés de Palbociclib Viatris sont présentés sous différents dosages :
  - Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé contient 75 mg de palbociclib.
  - Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé contient 100 mg de palbociclib.
  - Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé pelliculé : chaque comprimé contient 125 mg de palbociclib.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, crospovidone, acide ascorbique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (voir la rubrique 2 « Palbociclib Viatris contient du lactose »).

#### Pelliculage :

Palbociclib Viatris 75 mg : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518), laque aluminique de carmin d'indigo (E132), oxyde de fer jaune (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

### Comment se présente Palbociclib Viatris et contenu de l'emballage extérieur

#### Palbociclib Viatris 75 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé violet, rond, biconvexe, à bords biseautés, d'un diamètre d'environ 9,6 mm, comportant la mention « V » gravée sur une face et la mention « PL1 » gravée sur l'autre face.

#### Palbociclib Viatris 100 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé vert, ovale, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 14,4 mm x 7,4 mm, comportant la mention « V » gravée sur une face et la mention « PL2 » gravée sur l'autre face.

#### Palbociclib Viatris 125 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé violet, ovale, biconvexe, à bords biseautés, d'environ 15,5 mm x 8,4 mm, comportant la mention « V » gravée sur une face et la mention « PL3 » gravée sur l'autre face.

#### Contenu de l'emballage

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg et 125 mg sont disponibles sous les formes suivantes :

- Boîte de plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu contenant 21 ou 63 comprimés ; plaquettes unitaires en OPA/Alu/PVC/Alu contenant 21 × 1 ou 63 × 1 comprimés ; plaquettes calendrier contenant 21 comprimés.
- Flacon en PEHD blanc opaque muni d'un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène à sécurité enfant, scellé par induction en aluminium avec dessiccant, contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park

Mulhuddart  
Dublin 15  
Co. Dublin  
Irlande

**Fabricant**

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Hongrie

Mylan Germany GmbH,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva\***

Viatriis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark\***

Viatriis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malte**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti\***

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge\***

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich\***

Viatriis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France\***

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Irlande**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija\***

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland\***

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

Viatriis AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.