



IBRANCE®

Gélules : 125 mg, 100 mg et 75 mg

FL/21

Palbociclib

Date : 03/2025, V0.10

Marché de référence : Etats-Unis

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IBRANCE® 75 mg, gélule
IBRANCE® 100 mg, gélule
IBRANCE® 125 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IBRANCE® 75 mg, gélule : Chaque gélule contient 75 mg de palbociclib.
IBRANCE® 100 mg, gélule : Chaque gélule contient 100 mg de palbociclib.
IBRANCE® 125 mg, gélule : Chaque gélule contient 125 mg de palbociclib.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules IBRANCE® (palbociclib), voie orale

Gélules de 75 mg : gélules en gélatine dure, opaques, de taille 2, constituées d'une coiffe et d'un corps de couleur orange clair sur lesquels sont imprimés à l'encre blanche « Pfizer » sur la coiffe et « PBC 75 » sur le corps.

Gélules de 100 mg : gélules en gélatine dure, opaques, de taille 1, constituées d'une coiffe de couleur caramel et d'un corps de couleur orange clair sur lesquels sont imprimés à l'encre blanche « Pfizer » sur la coiffe et « PBC 100 » sur le corps.

Gélules de 125 mg : gélules en gélatine dure, opaques, de taille 0, constituées d'une coiffe et d'un corps de couleur caramel sur lesquels sont imprimés à l'encre blanche « Pfizer » sur la coiffe et « PBC 125 » sur le corps.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IBRANCE est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, positif pour le récepteur hormonal (HR+) et négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) en association avec :

- un inhibiteur de l'aromatase, comme première thérapie endocrinienne ; ou
- du fulvestrant chez les patients dont la maladie progresse après une thérapie endocrinienne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie et schéma d'administration recommandés

La dose recommandée d'IBRANCE est une gélule de 125 mg prise par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'arrêt de 7 jours, ce qui correspond à un cycle complet de 28 jours. IBRANCE doit être pris pendant le repas [*PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES*].

Administrer la dose recommandée d'inhibiteur de l'aromatase lors d'une association avec IBRANCE.

Consulter les informations de prescription complètes de l'inhibiteur de l'aromatase utilisé.

Lorsqu'il est administré avec IBRANCE, la dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg administrée les Jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Consulter les informations de prescription complètes du fulvestrant.

Recommander aux patients de prendre leur dose d'IBRANCE à peu près à la même heure chaque jour.

Si le/la patient(e) vomit ou oublie de prendre une dose, il/elle ne doit pas prendre une autre dose. Il/elle doit prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle. Les gélules d'IBRANCE doivent être avalées entières (sans les mâcher, les écraser ou les ouvrir au préalable). Les gélules ouvertes, fendues ou abîmées ne doivent pas être avalées.

Les femmes pré-ménopausées/péri-ménopausées traitées avec IBRANCE associé à un inhibiteur de l'aromatase ou du fulvestrant doivent recevoir des agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH), conformément aux normes de pratique clinique en vigueur.

Pour les hommes traités avec IBRANCE associé à un traitement par un inhibiteur de l'aromatase, il convient d'envisager un traitement par un agoniste LH-RH, conformément aux normes de pratique clinique en vigueur.

Ajustements posologiques

Les ajustements posologiques recommandés en présence d'effets indésirables sont présentés dans les tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1. Ajustements posologiques recommandés pour le traitement des effets indésirables

Type de dose	Dose
Dose initiale 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.

Tableau 2. Ajustement et gestion de la posologie – Toxicités hématologiques^a

<p>Contrôler la formule sanguine complète avant de commencer un traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, au Jour 15 des 2 premiers cycles et conformément aux indications cliniques.</p> <p>Pour les patients présentant une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, contrôler la formule sanguine complète au cours des cycles suivants, tous les 3 mois, avant le début d'un cycle et conformément aux indications cliniques.</p>	
Grade CTCAE	Ajustements posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3	<p><u>Jour 1 du cycle :</u> Suspendre la prise d'IBRANCE, contrôler à nouveau la formule sanguine complète dans la semaine suivante. Après récupération d'un grade ≤ 2, démarrer le cycle suivant à <i>la même dose</i>.</p> <p><u>Jour 15 des 2 premiers cycles :</u> En cas de grade 3 au Jour 15, continuer la prise d'IBRANCE à la même dose pour terminer le cycle et contrôler à nouveau la formule sanguine complète le Jour 22. En cas de grade 4 au Jour 22, consulter les recommandations d'ajustement posologique concernant le grade 4 ci-dessous.</p> <p>Envisager une diminution de la dose en cas de récupération prolongée (> 1 semaine) de la neutropénie de grade 3 ou de la neutropénie de grade 3 récurrente au Jour 1 des cycles suivants.</p>
Neutropénie de grade 3 ^b avec fièvre $\geq 38,5$ °C et/ou infection	<p><u>À tout moment :</u> Suspendre la prise d'IBRANCE jusqu'à la récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à <i>la dose immédiatement inférieure</i>.</p>
Grade 4	<p><u>À tout moment :</u> Suspendre la prise d'IBRANCE jusqu'à la récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à <i>la dose immédiatement inférieure</i>.</p>

Grades selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = critères communs de terminologie pour les événements indésirables ; LIN = limite inférieure de la normale.

^a Le tableau concerne l'ensemble des effets indésirables hématologiques, à l'exception de la lymphopénie (sauf si elle est associée à des événements cliniques tels que, par exemple, des infections opportunistes).

^b Numération absolue des neutrophiles (NAN) : grade 1 : NAN < LIN – 1 500/mm³ ; grade 2 : NAN 1 000 - < 1 500/mm³ ; grade 3 : NAN 500 - < 1 000/mm³ ; grade 4 : NAN < 500/mm³.

Tableau 3. Ajustement et gestion de la posologie – Toxicités non hématologiques

Grade CTCAE	Ajustements posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Toxicité non hématologique de grade ≥ 3 (si persistante malgré un traitement médical optimal)	<p>Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade ≤ 1 • Grade ≤ 2 (en l'absence de risque de sécurité pour le/la patient(e))

	Reprendre le traitement avec <i>la dose immédiatement inférieure</i> .
--	--

Grades selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = critères communs de terminologie pour les événements indésirables.

Arrêter définitivement l'administration d'IBRANCE chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire sévère.

Consulter les informations de prescription complètes de la thérapie endocrinienne co-administrée pour connaître les recommandations d'ajustement posologique en cas de toxicité et toutes les informations ou contre-indications pertinentes pour la sécurité.

Modifications posologiques en cas d'utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

Éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A et envisager la prise d'un autre médicament concomitant ne présentant pas ou peu d'inhibition du CYP3A. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, réduire la dose d'IBRANCE à 75 mg une fois par jour. En cas d'interruption de l'inhibiteur puissant, augmenter la dose d'IBRANCE (après 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur) jusqu'à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A [voir 4.5 *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES*].

Modifications posologiques en cas d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B du score de Child-Pugh). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh), la dose d'IBRANCE recommandée est de 75 mg en une seule prise par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'arrêt de 7 jours, ce qui correspond à un cycle complet de 28 jours [Voir 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES*].

4.3 Contre-indications

Aucune.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Neutropénie

La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans PALOMA-2 avec une incidence de 80 % et PALOMA-3 avec une incidence de 83 %. Une diminution de la numération des neutrophiles de grade ≥ 3 a été rapportée chez 66 % des patientes traitées par IBRANCE plus létrozole dans PALOMA-2 et 66 % des patientes traitées par IBRANCE plus fulvestrant dans PALOMA-3. Dans PALOMA-2 et PALOMA-3, le temps médian jusqu'au premier épisode de neutropénie, tous grades confondus était de 15 jours et la durée médiane des épisodes de neutropénie de grade ≥ 3 était de 7 jours [voir 4.8 *Effets indésirables*].

Contrôler la formule sanguine complète avant de commencer un traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, au Jour 15 des 2 premiers cycles et conformément aux indications cliniques. Il est recommandé d'interrompre ou de réduire les doses, voire de reporter le début des cycles de traitement pour les patients développant une neutropénie de grade 3 ou 4 [voir 4.2 Posologie et mode d'administration].

Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,8 % des patientes exposées à IBRANCE dans PALOMA-2 et PALOMA-3. Un décès imputable à un sepsis neutropénique a été constaté dans PALOMA-3. Les médecins doivent inviter leurs patients à signaler dans les plus brefs délais tout épisode fébrile [voir Informations et conseils destinés au patient].

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et/ou une pneumopathie inflammatoire sévères, mortelles ou potentiellement mortelles peuvent survenir chez les patients traités par des inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6), y compris IBRANCE en association avec une thérapie endocrinienne.

Dans l'ensemble des essais cliniques (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1 % des patientes traitées par IBRANCE présentait une PID/pneumopathie inflammatoire tous grades confondus, 0,1 % était de grade 3 ou 4 et aucun cas mortel n'a été signalé. Des cas supplémentaires de PID/pneumopathie inflammatoire ont été observés après commercialisation et des décès ont été signalés [voir 4.8 Effets indésirables].

Surveiller les patients afin de déceler l'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID/pneumopathie inflammatoire (p. ex., hypoxie, toux, dyspnée). Chez les patients présentant des symptômes respiratoires nouveaux ou qui s'aggravent et que l'on soupçonne d'avoir développé une pneumopathie inflammatoire, interrompre immédiatement le traitement par IBRANCE et évaluer le patient. Arrêter définitivement le traitement par IBRANCE chez les patients présentant une PID ou pneumopathie inflammatoire sévère [voir 4.2 Posologie et mode d'administration].

Toxicité embryofœtale

D'après les études effectuées chez l'animal et l'examen de son mécanisme d'action, IBRANCE peut provoquer des effets nocifs sur le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte. Dans les études de reproduction animale, l'administration du palbociclib à des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse a provoqué une toxicité embryofœtale lors d'expositions maternelles ≥ 4 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'aire sous la courbe (ASC). Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et pendant au moins 3 semaines après la dernière dose [voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES].

Utilisation en pédiatrie

La sécurité et l'efficacité d'IBRANCE chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées.

Des altérations du métabolisme du glucose (glycosurie, hyperglycémie, diminution de l'insuline) associées à des altérations du pancréas (vacuolisation des îlots de Langerhans), de l'œil

(cataracte, dégénérescence du cristallin), du rein (vacuolisation des tubules rénaux, néphropathie progressive chronique) et du tissu adipeux (atrophie) ont été identifiées au cours d'une étude de toxicologie à doses répétées de 27 semaines menée chez des rats qui étaient immatures au début de l'étude et ont été, pour la plupart, plus fréquentes chez les mâles, à des doses orales de palbociclib ≥ 30 mg/kg/jour (environ 11 fois l'exposition humaine adulte [ASC] à la dose recommandée). Certains de ces résultats (glycosurie/hyperglycémie, vacuolisation des îlots de Langerhans pancréatiques et vacuolisation des tubules rénaux) présentaient une incidence et une sévérité moindres au cours d'une étude de toxicologie à doses répétées de 15 semaines menée chez des rats immatures. Aucune altération du métabolisme du glucose ou altérations du pancréas, de l'œil, du rein et du tissu adipeux associées n'a été identifiée au cours d'une étude de toxicologie à doses répétées de 27 semaines menée chez des rats qui étaient matures au début de l'étude et chez des chiens au cours d'études de toxicologie à doses répétées d'une durée de 39 semaines.

Des effets toxiques sur les dents non liés à l'altération du métabolisme du glucose ont été observés chez les rats. L'administration de 100 mg/kg de palbociclib pendant 27 semaines (environ 15 fois l'exposition humaine adulte [ASC] à la dose recommandée) a induit des anomalies au niveau des incisives en croissance (décoloration, dégénérescence/nécrose des améloblastes, infiltration de cellules mononucléaires). D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez des animaux juvéniles.

Utilisation en gériatrie

Sur les 444 patientes ayant reçu IBRANCE dans PALOMA-2, 181 (41 %) avaient ≥ 65 ans et 48 (11 %) avaient ≥ 75 ans. Sur les 347 patientes ayant reçu IBRANCE au cours de PALOMA-3, 86 (25 %) avaient ≥ 65 ans et 27 patientes (8 %) avaient ≥ 75 ans. Globalement, aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité d'IBRANCE n'a été observée entre ces patientes et les patientes plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B du score de Child-Pugh). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh), la dose d'IBRANCE recommandée est de 75 mg en une seule prise par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'arrêt de 7 jours, ce qui correspond à un cycle complet de 28 jours [voir 4.2 Posologie et mode d'administration].

D'après un essai pharmacocinétique réalisé chez des sujets présentant différents degrés de la fonction hépatique, l'exposition à la fraction non liée du palbociclib (ASC_{INF} non liée) a diminué de 17 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh) et a augmenté de 34 % et de 77 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition maximale à la fraction non liée du palbociclib (C_{max} non liée) a augmenté, respectivement, de 7 %, 38 % et 72 %, en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale [voir PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES].

Pour les ajustements posologiques liés à l'insuffisance hépatique, consulter les informations de prescription complètes de l'inhibiteur de l'aromatase ou du fulvestrant.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ($\text{ClCr} > 15 \text{ ml/min}$). D'après un essai pharmacocinétique réalisé chez des sujets présentant différents degrés de la fonction rénale, l'exposition totale au palbociclib (ASC_{INF}) a augmenté, respectivement, de 39 %, 42 % et 31 %, en cas d'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. L'exposition maximale au palbociclib (C_{max}) a augmenté, respectivement, de 17 %, 12 % et 15 % pour l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patients nécessitant une hémodialyse [voir PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES].

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

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

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de palbociclib

Effet des inhibiteurs du CYP3A

La co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A (itraconazole) a augmenté de 87 % l'exposition plasmatique au palbociclib chez les sujets sains. Éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprèvir, télithromycine, et voriconazole). Éviter de consommer des produits à base de pamplemousse pendant le traitement par IBRANCE. Si la co-administration d'IBRANCE avec un inhibiteur puissant du CYP3A est inévitable, réduire la dose d'IBRANCE. [voir 4.2 Posologie et mode d'administration et PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES]

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de palbociclib

Effet des inducteurs du CYP3A

La co-administration d'un inducteur puissant du CYP3A (rifampicine) a diminué de 85 % l'exposition plasmatique au palbociclib chez les sujets sains. Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, enzalutamide et millepertuis) [voir PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES].

Médicaments dont les concentrations plasmatiques risquent d'être modifiées par le palbociclib

Par rapport à l'administration de midazolam seul, la co-administration de midazolam avec plusieurs doses d'IBRANCE a augmenté de 61 % l'exposition plasmatique au midazolam chez les sujets sains. La dose de substrat sensible du CYP3A présentant un indice thérapeutique étroit (par exemple alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus) doit parfois être réduite car IBRANCE peut augmenter l'exposition du substrat [voir PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES].

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Synthèse des risques

D'après les études effectuées chez l'animal et l'examen de son mécanisme d'action, IBRANCE peut provoquer des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte [voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques]. Il n'existe pas de données chez les femmes enceintes pouvant informer le risque associé au médicament. Dans les études de reproduction animale, l'administration de palbociclib à des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné une toxicité embryofœtale à des expositions maternelles ≥ 4 fois supérieures à l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC [voir Données]. Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus.

Le risque estimé d'anomalies congénitales importantes et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Le risque dans la population globale des États-Unis est compris entre 2 % et 4 % pour les anomalies congénitales importantes et entre 15 % et 20 % pour les fausses couches sur l'ensemble des grossesses reconnues cliniquement.

Données

Données chez l'animal

Dans une étude sur la fertilité et le développement précoce de l'embryon portant sur des rats femelles, le palbociclib a été administré par voie orale pendant les 15 jours précédant l'accouplement jusqu'au Jour 7 de grossesse, ce qui n'a pas provoqué de toxicité embryonnaire à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour avec des expositions maternelles systémiques égales à environ 4 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée.

Au cours d'études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, les animaux gravides ont reçu pendant la période d'organogenèse des doses orales de palbociclib allant jusqu'à 300 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour respectivement. Une dose maternellement toxique de 300 mg/kg/jour était fœtotoxique chez le rat, entraînant une diminution du poids corporel du fœtus. Des doses ≥ 100 mg/kg/jour chez le rat augmentaient le nombre de variations squelettiques (incidence accrue d'une côte présente au niveau de la septième vertèbre cervicale). Une dose maternellement toxique de 20 mg/kg/jour chez le lapin augmentait l'incidence des variations squelettiques, notamment des petites phalanges au niveau des membres antérieurs. À une dose de 300 mg/kg/jour chez le rat et de 20 mg/kg/jour chez le lapin, les expositions maternelles systémiques étaient égales à environ 4 et 9 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée, respectivement.

Il a été rapporté que des souris double knock-out pour CDK4/6 sont mortes dans les dernières phases du développement fœtal (du 14,5^e jour de gestation jusqu'à la naissance) en raison d'une anémie sévère. Toutefois, les données sur les souris knock-out ne sont pas nécessairement prédictives des effets chez l'humain en raison des différences dans le degré d'inhibition de la cible.

Allaitement

Synthèse des risques

Il n'existe aucune information concernant la présence de palbociclib dans le lait maternel et ses effets sur la production de lait ou sur les enfants allaités. Puisqu'il existe un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités exposés à IBRANCE, conseiller aux patientes qui allaitent d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par IBRANCE et pendant 3 semaines après la dernière dose.

Femmes et hommes en âge de procréer

Test de grossesse

D'après les études effectuées chez l'animal, IBRANCE peut provoquer des effets nocifs sur le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte [voir 4.6 grossesse]. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'instauration du traitement par IBRANCE.

Contraception

Femmes

IBRANCE peut provoquer des effets nocifs sur le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte [voir 4.6 grossesse]. Recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et au moins 3 semaines après la dernière dose.

Hommes

Compte tenu du potentiel de génotoxicité, recommander aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et au moins 3 mois après la dernière dose [voir 5.3 Données de sécurité préclinique].

Stérilité

Hommes

D'après les études effectuées chez l'animal, IBRANCE peut altérer la fertilité des hommes en âge de procréer [voir 5.3 Données de sécurité préclinique].

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

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont décrits ailleurs dans la notice :

- Neutropénie [voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]
- PID/pneumopathie inflammatoire [4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi].

Expérience dans les études cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions extrêmement variables, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques consacrés à un médicament ne peuvent pas être comparés directement à ceux observés lors des essais cliniques portant sur un autre médicament et ils peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

PALOMA-2 : IBRANCE plus létrozole

Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, positif aux récepteurs des œstrogènes (ER)+ et HER2-, comme première thérapie endocrinienne

La sécurité du traitement par IBRANCE (125 mg/jour) plus létrozole (2,5 mg/jour) par rapport au placebo plus létrozole a été évaluée au cours de PALOMA-2. Les données décrites ci-après reflètent l'exposition à IBRANCE pour 444 des 666 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé positif aux ER et négatif au HER2 ayant reçu au moins 1 dose d'IBRANCE plus létrozole au cours de PALOMA-2. La durée médiane du traitement par IBRANCE plus létrozole a été de 19,8 mois, tandis que la durée médiane du traitement par placebo plus létrozole a été de 13,8 mois.

Des réductions de dose dues à un effet indésirable, tous grades confondus, ont été nécessaires chez 36 % des patientes traitées par IBRANCE plus létrozole. Aucune réduction de dose n'était autorisée pour le létrozole dans PALOMA-2.

Une interruption définitive associée à un effet indésirable a été nécessaire chez 43 des 444 (10 %) patientes traitées par IBRANCE plus létrozole et pour 13 des 222 (6 %) patientes traitées par placebo plus létrozole. Les effets indésirables entraînant l'interruption permanente du traitement chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole incluaient la neutropénie (1,1 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (0,7 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 10 %), tous grades confondus, dans le bras avec traitement par IBRANCE plus létrozole, par ordre décroissant de fréquence, étaient la neutropénie, les infections, la leucopénie, la fatigue, les nausées, l'alopécie, la stomatite, la diarrhée, l'anémie, le rash, l'asthénie, la thrombopénie, les vomissements, l'appétit diminué, la sécheresse cutanée, la fièvre et la dysgueusie.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole, par ordre décroissant de fréquence, étaient la neutropénie, la leucopénie, les infections et l'anémie.

Les effets indésirables (≥ 10 %) rapportés chez les patientes traitées par IBRANCE plus létrozole ou par placebo plus létrozole dans PALOMA-2 sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau 4. Effets indésirables (≥ 10 %) au cours de PALOMA-2

Effet indésirable	IBRANCE plus létrozole (N = 444)			Placebo plus létrozole (N = 222)		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Infections et infestations						
Infections ^a	60 ^b	6	1	42	3	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	80	56	10	6	1	1
Leucopénie	39	24	1	2	0	0
Anémie	24	5	< 1	9	2	0
Thrombopénie	16	1	< 1	1	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	15	1	0	9	0	0
Affections du système nerveux						
Dysgueusie	10	0	0	5	0	0
Affections gastro-intestinales						
Stomatite ^c	30	1	0	14	0	0
Nausées	35	< 1	0	26	2	0
Diarrhée	26	1	0	19	1	0
Vomissements	16	1	0	17	1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	33 ^d	N/A	N/A	16 ^e	N/A	N/A
Rash ^f	18	1	0	12	1	0
Sécheresse cutanée	12	0	0	6	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	37	2	0	28	1	0
Asthénie	17	2	0	12	0	0
Fièvre	12	0	0	9	0	0

Grades selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = critères communs de terminologie pour les événements indésirables ; N = nombre de patientes ;

N/A = non applicable ;

^a Les infections incluent tous les termes préférentiels (TP) rapportés faisant partie de la classe de systèmes d'organes « Infections et infestations ».

^b Les infections les plus fréquentes (≥ 1 %) incluent : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, herpès buccal, sinusite, rhinite, bronchite, grippe, pneumonie, gastroentérite, conjonctivite, zona, pharyngite, cellulite, cystite, infection des voies respiratoires inférieures, infection dentaire, gingivite, infection cutanée, gastroentérite virale, infection de l'appareil respiratoire, infection respiratoire virale et folliculite.

^c La stomatite inclut : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gêne buccale, douleur oropharyngée et stomatite.

^d Événements de grade 1 – 30 % ; événements de grade 2 – 3 %.

^e Événements de grade 1 – 15 % ; événements de grade 2 – 1 %.

^f Le rash inclut les TP suivants : rash, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash papuleux, dermatite, dermatite acnéiforme et éruption cutanée toxique.

Des effets indésirables cliniquement pertinents chez < 10 % des patientes recevant IBRANCE plus létrozole dans PALOMA-2 ont inclus : épistaxis (9%), augmentation de la sécrétion lacrymale (6 %), sécheresse oculaire (4,1 %), vision trouble (3,6 %) et neutropénie fébrile

(2,5 %).

Tableau 5. Anomalies biologiques au cours de PALOMA-2

Anomalie biologique	IBRANCE plus létrozole (N = 444)			Placebo plus létrozole (N = 222)		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Diminution des GB	97	35	1	25	1	0
Augmentation de la créatinine sanguine	96	2	< 1	91	0	0
Diminution des neutrophiles	95	56	12	20	1	1
Anémie	78	6	0	42	2	0
Diminutions des plaquettes	63	1	1	14	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	52	3	0	34	1	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	43	2	< 1	30	0	0

N = nombre de patientes ; GB = globules blancs.

PALOMA-3 : IBRANCE plus fulvestrant

Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-, dont la maladie a progressé pendant ou après une thérapie endocrinienne adjuvante ou métastatique antérieure

La sécurité d'IBRANCE (125 mg/jour) plus fulvestrant (500 mg) par rapport au placebo plus fulvestrant a été évaluée dans PALOMA-3. Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à IBRANCE chez 345 patientes sur 517 atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-, ayant reçu au moins 1 dose d'IBRANCE plus fulvestrant dans PALOMA-3. La durée médiane de traitement pour IBRANCE plus fulvestrant a été de 10,8 mois tandis que la durée médiane de traitement pour le bras placebo plus fulvestrant a été de 4,8 mois.

Les posologies ont été diminuées du fait d'un effet indésirable de tout grade survenu chez 36 % des patientes recevant IBRANCE plus fulvestrant. La diminution de la posologie du fulvestrant n'était pas autorisée dans PALOMA-3.

Une interruption définitive du traitement en raison d'un effet indésirable a été nécessaire chez 19 des 345 patientes (6 %) recevant IBRANCE plus fulvestrant, et chez 6 des 172 patientes (3 %) recevant le placebo plus fulvestrant. Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant incluaient : fatigue (0,6 %), infections (0,6 %) et thrombopénie (0,6 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$), tous grades confondus, chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant étaient, par ordre décroissant de fréquence : neutropénie, leucopénie, infections, fatigue, nausées, anémie, stomatite, diarrhée, thrombopénie, vomissements, alopecie, rash, appétit diminué et fièvre.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$) chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant étaient, par ordre décroissant de fréquence : neutropénie et leucopénie.

Les effets indésirables ($\geq 10\%$) rapportés chez les patientes sous IBRANCE plus fulvestrant ou placebo dans PALOMA-3 sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Effets indésirables ($\geq 10\%$) rapportés au cours de PALOMA-3

Effet indésirable	IBRANCE plus fulvestrant (N = 345)			Placebo plus fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Infections et infestations						
Infections ^a	47 ^b	3	1	31	3	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	83	55	11	4	1	0
Leucopénie	53	30	1	5	1	1
Anémie	30	4	0	13	2	0
Thrombopénie	23	2	1	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	16	1	0	8	1	0
Affections gastro-intestinales						
Nausées	34	0	0	28	1	0
Stomatite ^c	28	1	0	13	0	0
Diarrhée	24	0	0	19	1	0
Vomissements	19	1	0	15	1	0
Affections de la peau et tissu sous-cutané						
Alopecie	18 ^d	N/A	N/A	6 ^e	N/A	N/A
Rash ^f	17	1	0	6	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	41	2	0	29	1	0
Fièvre	13	< 1	0	5	0	0

Grades selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = critères communs de terminologie pour les événements indésirables ; N = nombre de patientes ; N/A = non applicable.

a Les infections incluent tous les termes préférentiels (TP) faisant partie de la classe de systèmes d'organes « Infections et infestations ».

b Les infections les plus fréquentes ($\geq 1\%$) incluent : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, bronchite, rhinite, grippe, conjonctivite, sinusite, pneumonie, cystite, herpès

buccal, infection de l'appareil respiratoire, gastroentérite, infection dentaire, pharyngite, infection de l'œil, herpès et périonyxis.

c La stomatite inclut : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite.

d Événements de grade 1 – 17 % ; événements de grade 2 – 1 %.

e Événements de grade 1 – 6 %.

f Les rashes incluent : rash, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash papuleux, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique.

Des effets indésirables cliniquement pertinents chez < 10 % des patientes ayant reçu IBRANCE plus fulvestrant dans PALOMA-3 ont inclus : asthénie (8%), dysgueusie (7 %), épistaxis (7 %), augmentation de la sécrétion lacrymale (6%), sécheresse cutanée(6 %), vision trouble (6%), sécheresse oculaire (3,8 %) et neutropénie fébrile (0,9 %).

Tableau 7. Anomalies biologiques au cours de PALOMA-3

Anomalie biologique	IBRANCE plus fulvestrant (N = 345)			Placebo plus fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Diminution des GB	99	45	1	26	0	1
Diminution des neutrophiles	96	56	11	14	0	1
Augmentation de la créatinine sanguine	95	1	0	82	0	0
Anémie	78	3	0	40	2	0
Diminution des plaquettes	62	2	1	10	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	43	4	0	48	4	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	36	2	0	34	0	0

N = nombre de patientes ; GB = globules blancs.

Autre expérience dans les études cliniques

L'effet indésirable suivant a été rapporté après l'administration d'IBRANCE : thromboembolie veineuse.

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation post-approbation d'IBRANCE. Puisque ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections respiratoires : pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire non infectieuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (SEPP)

Patients masculins atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-

Sur la base des données limitées des rapports après commercialisation et des dossiers de santé électroniques, le profil de sécurité pour les hommes traités par IBRANCE est en cohérence avec celui des femmes traitées par IBRANCE.

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 Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu à IBRANCE. Le traitement du surdosage par ce médicament consiste en des mesures générales de traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. La cycline D1 et les CDK4/6 se situent en aval des voies de signalisation entraînant la prolifération cellulaire. *In vitro*, le palbociclib a réduit la prolifération cellulaire de lignées cellulaires de cancer du sein positif aux récepteurs des œstrogènes (ER) en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. Le traitement de lignées cellulaires de cancer du sein par une association de palbociclib et d'anti-œstrogènes diminue la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), ce qui réduit l'expression et la signalisation de l'E2F et augmente l'arrêt de la croissance par rapport au traitement avec chaque substance seule. Le traitement *in vitro* de lignées cellulaires de cancer du sein positif aux ER par une association de palbociclib et d'anti-œstrogènes a accru la sénescence cellulaire par rapport à chaque substance seule, laquelle a persisté jusqu'à 6 jours après le retrait du palbociclib et s'est avérée plus importante en cas de poursuite du traitement anti-œstrogénique. Des études *in vivo* utilisant un modèle de xénotransplante de cancer du sein positif aux ER dérivé d'un patient ont montré que l'association du palbociclib et du létrozole augmente l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb, de la signalisation en aval et de la croissance tumorale par rapport au traitement avec chaque substance seule.

Les cellules mononucléées de la moelle osseuse humaine traitées avec du palbociclib en présence ou en l'absence d'un anti-œstrogène *in vitro* n'ont pas présenté de sénescence et ont repris leur prolifération après le retrait du palbociclib.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du palbociclib sur l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) a été évalué à l'aide d'électrocardiogrammes (ECG) chronométrés évaluant les modifications par rapport aux valeurs initiales et des données pharmacocinétiques correspondantes chez 77 patients atteints d'un cancer du sein. Le palbociclib n'a eu aucun effet important sur le QTc (c.-à-d., > 20 ms) à 125 mg une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'arrêt de 7 jours, ce qui correspond à un cycle complet de 28 jours.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du palbociclib a été caractérisée chez les patientes présentant une tumeur solide, notamment un cancer du sein avancé, et chez des sujets sains.

Absorption

La concentration maximale (C_{max}) moyenne du palbociclib est généralement observée entre 6 et 12 heures (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale, T_{max}) après l'administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'IBRANCE après une dose orale de 125 mg est de 46 %. Dans l'intervalle posologique de 25 mg à 225 mg, l'ASC et la C_{max} augmentent généralement de façon proportionnelle à la dose. L'état d'équilibre est atteint dans les 8 jours suivant une administration quotidienne répétée. Avec l'administration quotidienne répétée, le palbociclib s'accumule avec un ratio d'accumulation médian de 2,4 (intervalle : 1,5 à 4,2).

Effets des aliments : l'absorption du palbociclib et l'exposition au médicament ont été très faibles pour environ 13 % de la population à jeun. La prise d'aliments a augmenté l'exposition au palbociclib pour ce petit sous-groupe de population, mais elle n'a pas altéré l'exposition au palbociclib pour le reste de la population de manière cliniquement significative. Par conséquent, la prise d'aliments réduit la variabilité de l'exposition au palbociclib entre les sujets, ce qui soutient la préconisation de prendre IBRANCE au cours d'un repas. Par rapport à l'administration d'IBRANCE chez les sujets à jeun depuis la veille, l'aire sous la courbe concentration-temps de zéro à l'infini (ASC_{INF}) et la C_{max} du palbociclib moyennes de la population augmentent de 21 % et 38 %, respectivement, lorsqu'il est administré avec des aliments à teneur élevée en graisses et en calories (environ 800 à 1 000 calories réparties en 150, 250 et 500 à 600 calories pour les protéines, les glucides et les lipides, respectivement), de 12 % et 27 % respectivement, lorsqu'il est administré avec des aliments à faible teneur en graisses et en calories (environ 400 à 500 calories réparties en 120, 250 et 28 à 35 calories pour les protéines, les glucides et les lipides, respectivement) et de 13 % et 24 %, respectivement, lorsqu'il est administré avec des aliments à teneur moyenne en graisses et en calories (environ 500 à 700 calories réparties en 75 à 105, 250 à 350 et 175 à 245 calories pour les protéines, les glucides et les lipides, respectivement) 1 heure avant et 2 heures après l'ingestion de la dose d'IBRANCE.

Distribution

In vitro, la liaison du palbociclib aux protéines plasmatiques humaines a été d'environ 85 %, sans dépendance avec la concentration dans la plage de concentration de 500 ng/ml à 5 000 ng/ml. La fraction non liée moyenne (f_u) du palbociclib dans le plasma humain *in vivo* a augmenté progressivement avec la détérioration de la fonction hépatique. Aucune tendance évidente n'a été observée au niveau de la f_u moyenne du palbociclib dans le plasma humain *in*

vivo avec la détérioration de la fonction rénale. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution (V_z/F) est de 2 583 L avec un coefficient de variation (CV) de 26 %.

Métabolisme

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le palbociclib est métabolisé par le foie chez l'humain. Après l'administration d'une dose orale unique de 125 mg de [¹⁴C]palbociclib à l'humain, les principales voies métaboliques du palbociclib impliquent l'oxydation et la sulfonation, l'acylation et la glucuronidation constituant des voies mineures. Le palbociclib est l'entité principale issue du médicament circulant dans le plasma (23 %). Le principal métabolite circulant est un glucuroconjugué du palbociclib, bien qu'il ne représente que 1,5 % de la dose administrée dans les excréments. Le palbociclib est amplement métabolisé sous forme inchangée, ce qui représente 2,3 % et 6,9 % de radioactivité dans les fèces et l'urine, respectivement. Dans les fèces, le conjugué d'acide sulfamique du palbociclib est le composant principal lié au médicament, ce qui représente 26 % de la dose administrée. Des études *in vitro* portant sur des hépatocytes humains, des fractions S9 et cytosoliques du foie et des enzymes recombinantes SULT ont montré que le CYP3A et l'enzyme SULT2A1 sont principalement impliqués dans le métabolisme du palbociclib.

Élimination

La moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) du palbociclib est de 63,1 L/heure (CV de 29 %) et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (\pm écart type) est de 29 (\pm 5) heures chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé. Chez 6 hommes sains ayant reçu une dose orale unique de [¹⁴C]palbociclib, une médiane de 91,6 % de la dose radioactive totale administrée a été récupérée dans les 15 jours ; les fèces (74,1 % de la dose) ont été la principale voie d'excrétion, 17,5 % de la dose ayant été récupérée dans l'urine. La majorité de la substance a été excrétée sous la forme de métabolites.

Âge, sexe et poids corporel

D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur 183 patients atteints d'un cancer (50 hommes et 133 femmes, âgés de 22 à 89 ans et d'un poids corporel compris entre 37,9 et 123 kg), le sexe n'a pas d'effet sur l'exposition au palbociclib. En outre, l'âge et le poids corporel n'ont pas d'effet cliniquement important sur l'exposition au palbociclib.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique d'IBRANCE n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Les données d'un essai pharmacocinétique réalisé chez des sujets présentant des degrés différents d'insuffisance hépatique indiquent que l'ASC_{INF} de la fraction non liée du palbociclib a diminué de 17 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh) et a augmenté de 34 % et de 77 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. La C_{max} de la fraction non liée du palbociclib a augmenté, respectivement, de 7 %, 38 % et 72 % en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale.

De plus, d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur 183 patients, parmi lesquels 40 souffraient d'insuffisance hépatique légère selon la classification du National Cancer Institute (NCI) (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1 à $1,5 \times$ LSN et toute AST), l'insuffisance hépatique légère n'avait aucun effet sur l'exposition au palbociclib, appuyant davantage les conclusions de l'étude spécifique sur l'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Les données d'un essai pharmacocinétique réalisé chez des sujets présentant des degrés différents d'insuffisance rénale indiquent que l' ASC_{INF} du palbociclib a augmenté, respectivement, de 39 %, 42 % et 31 % en cas d'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. L'exposition maximale au palbociclib (C_{max}) a augmenté, respectivement, de 17 %, 12 % et 15 % en cas d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. De plus, d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur 183 patients, parmi lesquels 73 souffraient d'insuffisance rénale légère et 29 d'insuffisance rénale modérée, l'insuffisance rénale légère et modérée n'avait aucun effet sur l'exposition au palbociclib. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patients nécessitant une hémodialyse.

Interactions médicamenteuses

Les données *in vitro* indiquent que le CYP3A et l'enzyme SULT2A1 sont principalement impliqués dans le métabolisme du palbociclib. Le palbociclib est un inhibiteur faible du CYP3A dépendant du temps après une administration quotidienne de 125 mg jusqu'à l'état d'équilibre chez l'humain. *In vitro*, le palbociclib n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6, et il n'est pas un inducteur des CYP1A2, 2B6, 2C8 et 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Inhibiteurs du CYP3A : les données obtenues lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains (N = 12) indiquent que la co-administration de plusieurs doses quotidiennes de 200 mg d'itraconazole avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE augmente l' ASC_{INF} et la C_{max} du palbociclib d'environ 87 % et 34 %, respectivement, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administré seul [voir *Interactions médicamenteuses*].

Inducteurs du CYP3A : les données obtenues lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains (N = 15) indiquent que la co-administration de plusieurs doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE diminue l' ASC_{INF} et la C_{max} du palbociclib de 85 % et 70 %, respectivement, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administré seul. Les données obtenues lors d'un essai d'interaction médicamenteuse sur des sujets sains (N = 14) indiquent que la co-administration de plusieurs doses quotidiennes de 400 mg de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE diminue l' ASC_{INF} et la C_{max} du palbociclib de 32 % et 11 %, respectivement, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administré seul [voir *Interactions médicamenteuses*].

Substrats du CYP3A : le palbociclib est un inhibiteur faible du CYP3A dépendant du temps après une administration quotidienne de 125 mg jusqu'à l'état d'équilibre chez l'humain. Lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains (N = 26), la co-administration de midazolam avec plusieurs doses d'IBRANCE a augmenté les valeurs

d'ASC_{INF} et de C_{max} du midazolam de 61 % et 37 %, respectivement, par rapport à l'administration de midazolam seul [voir *Interactions médicamenteuses*].

Médicaments qui augmentent le pH gastrique : lors d'un essai d'interaction médicamenteuse portant sur des sujets sains, la co-administration au cours du repas d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE avec plusieurs doses de rabéprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué la C_{max} du palbociclib de 41 %, mais a eu un impact limité sur l'ASC_{INF} (réduction de 13 %) par rapport à une dose unique d'IBRANCE administré seul. Étant donné l'effet réduit sur le pH gastrique des antagonistes des récepteurs H2 et des antiacides locaux par rapport aux IPP, l'effet de ces classes d'agents réducteurs d'acide sur l'exposition au palbociclib administré au cours des repas devrait être minime. Lorsqu'ils sont administrés au cours des repas, les IPP, les antagonistes des récepteurs H2 et les antiacides locaux n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au palbociclib. Dans une autre étude portant sur des sujets sains, la co-administration à jeun d'une dose unique d'IBRANCE avec plusieurs doses de l'IPP rabéprazole a diminué l'ASC_{INF} et la C_{max} du palbociclib de 62 % et 80 %, respectivement, par rapport à une dose unique d'IBRANCE administré seul.

Létrozole : les données issues d'un essai clinique portant sur des patients atteints d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse entre le palbociclib et le létrozole lorsque les 2 substances sont co-administrées.

Fulvestrant : les données issues d'un essai clinique portant sur des patients atteints d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre le palbociclib et le fulvestrant lorsque les 2 substances sont co-administrées.

Goséréline : les données issues d'un essai clinique portant sur des patients atteints d'un cancer du sein ont montré qu'il n'existe aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre le palbociclib et la goséréline lorsque les 2 substances sont co-administrées.

Anastrozole ou exémestane : aucune donnée clinique permettant d'évaluer les interactions médicamenteuses entre l'anastrozole ou l'exémestane et le palbociclib n'est disponible. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre l'anastrozole ou l'exémestane et le palbociclib, d'après les analyses effectuées sur les effets de l'anastrozole, de l'exémestane et du palbociclib sur ou par les voies métaboliques ou transporteurs.

Effet du palbociclib sur les transporteurs : des évaluations *in vitro* ont montré que le palbociclib possède un faible potentiel d'inhibition sur les activités des transporteurs de médicaments, tels que les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, le transporteur de cations organiques (OCT)2 et les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, le palbociclib possède un potentiel d'inhibition d'OCT1 à des concentrations cliniquement pertinentes, ainsi qu'un potentiel d'inhibition de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) au niveau du tractus gastro-intestinal à la dose proposée.

Effet des transporteurs sur le palbociclib : d'après les données *in vitro*, il est peu probable que le transport médié par la P-gp et la BCRP affecte le degré d'absorption orale du palbociclib administré à doses thérapeutiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

La carcinogénicité du palbociclib a été évaluée dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique et d'une étude de 2 ans chez le rat. L'administration orale de palbociclib pendant 2 ans a entraîné une incidence accrue de tumeurs des cellules microgliales dans le système nerveux central des rats mâles à une dose de 30 mg/kg/jour (environ 8 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC). On n'a observé aucun effet néoplasique chez les rats femelles à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (environ 5 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC). L'administration orale de palbociclib à des souris transgéniques rasH2 mâles et femelles pendant 6 mois n'a pas entraîné une incidence accrue de néoplasmes à des doses atteignant 60 mg/kg/jour.

Le palbociclib s'est révélé aneugène sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois *in vitro* et sur la moelle osseuse de rats mâles à des doses ≥ 100 mg/kg/jour pendant 3 semaines. Le palbociclib n'était pas mutagène dans un essai *in vitro* de mutation inverse bactérienne (Ames) ni clastogène dans l'essai d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains *in vitro*.

Dans une étude sur la fertilité portant sur des rats femelles, le palbociclib n'a pas affecté l'accouplement ou la fertilité jusqu'à la dose de 300 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC) et aucun effet indésirable n'a été observé sur les tissus reproducteurs des femelles lors des études de toxicité en administration répétée jusqu'à 300 mg/kg/jour chez le rat et 3 mg/kg/jour chez le chien (environ 6 fois et similaire à l'exposition humaine [ASC] à la dose recommandée, respectivement).

Les effets indésirables du palbociclib sur la fonction reproductrice et la fertilité des mâles ont été observés dans les études de toxicologie en administration répétée menées sur des rats et des chiens ainsi qu'une étude de la fertilité menée sur des rats mâles. Dans les études de toxicologie en administration répétée, les résultats liés au palbociclib dans les testicules, l'épididyme, la prostate et la vésicule séminale, à des doses ≥ 30 mg/kg/jour chez les rats et $\geq 0,2$ mg/kg/jour chez les chiens, incluaient : diminution du poids des organes, atrophie ou dégénérescence, hypospermie, débris cellulaires intratubulaires et diminution de la sécrétion. Une réversibilité partielle des effets sur les organes de reproduction des mâles a été observée chez le rat et le chien après une période sans traitement de 4 et 12 semaines, respectivement. Ces doses chez les rats et les chiens correspondaient à environ ≥ 10 et 0,1 fois, respectivement, l'exposition [ASC] chez l'humain à la dose recommandée. Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce réalisée sur des rats mâles, le palbociclib n'a eu aucun effet sur l'accouplement mais a entraîné une légère baisse de la fertilité associée à une motilité et une densité des spermatozoïdes plus faibles à la dose de 100 mg/kg/jour, avec des niveaux d'exposition prévus [ASC] équivalant à 20 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

5.4. Études cliniques

PALOMA-2 : IBRANCE plus létrozole

Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, ER+ et HER2-, comme première thérapie endocrinienne

PALOMA-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles portant sur l'association d'IBRANCE et du létrozole par rapport au placebo plus létrozole, menée sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé négatif au HER2 et positif aux ER, qui n'avaient reçu aucun traitement systémique préalable pour leur maladie avancée. Au total, 666 patientes ont été randomisées selon un rapport 2 :1 pour recevoir soit IBRANCE plus létrozole soit le placebo plus létrozole. La randomisation a été stratifiée par site de la maladie (métastases viscérales *versus* non viscérales), par intervalle sans maladie (métastatique *de novo versus* ≤ 12 mois entre la fin d'un traitement adjuvant et la récurrence de la maladie *versus* > 12 mois entre la fin d'un traitement adjuvant et la récurrence de la maladie) et par type de traitements anticancéreux (néo)adjuvants préalables (hormonothérapies préalables *versus* aucune hormonothérapie préalable). IBRANCE a été administré par voie orale à une dose quotidienne de 125 mg pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'arrêt de 7 jours. Les patientes ont reçu le traitement expérimental jusqu'à la progression objective de la maladie, la dégradation symptomatique, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le décès ou le retrait du consentement, selon ce qui survenait en premier. Le principal critère d'efficacité de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) version 1.1. D'autres mesures de l'efficacité ont été confirmées : le taux de réponse globale (TRG) tel qu'évalué par l'investigateur selon la version 1.1 de RECIST et la survie globale (SG).

L'âge médian des patientes recrutées dans cette étude était de 62 ans (intervalle : 28 à 89 ans). La majorité des patientes étaient blanches (78 %) et la plupart avaient un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1 (98 %). Quarante-huit pour cent des patientes avaient été traitées par chimiothérapie et 56 % par hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante avant le diagnostic de cancer du sein avancé. Trente-sept pour cent des patientes n'avaient bénéficié d'aucun traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant préalable. La majorité des patientes (97 %) présentaient une maladie métastatique. Vingt-trois pour cent des patientes présentaient des métastases osseuses uniquement et 49 % présentaient des métastases viscérales.

Les principaux résultats d'efficacité de PALOMA-2 sont résumés dans le tableau 8 et la figure 1. Des résultats cohérents ont été observés entre les sous-groupes de patientes répartis par intervalle sans maladie (ISM), site de maladie et traitements préalables. L'effet thérapeutique de l'association sur la SSP a été confirmé par une analyse indépendante des radiographies. Selon l'analyse finale prédéfinie de la SG menée après 435 événements, la SG n'était pas statistiquement significative.

Tableau 8. Résultats d'efficacité – PALOMA-2

	IBRANCE plus létrozole N = 444	Placebo plus létrozole N = 222
Survie sans progression pour la population en ITT (évaluation par l'investigateur)		
Nombre d'événements de SSP (%)	194 (43,7)	137 (61,7)
Survie sans progression médiane (mois ; IC à 95 %)	24,8 (22,1 ; NE)	14,5 (12,9 ; 17,1)
Rapport de risque (IC à 95 %) et valeur de p	0,576 (0,463 ; 0,718) [†] , p < 0,0001 [‡]	
Réponse objective pour les patientes présentant une maladie mesurable (évaluation par l'investigateur)	N = 338	N = 171
Taux de réponse objective* (% ; IC à 95 %)	55,3 (49,9 ; 60,7)	44,4 (36,9 ; 52,2)
Survie globale en ITT	N = 444	N = 222
Nombre d'événements de SG (%)	287 (64,6)	148 (66,7)
SG médiane (mois ; IC à 95 %)	53,8 (49,8 ; 59,2)	49,8 (42,3 ; 56,4)
Rapport de risque (IC à 95 %) et valeur de p	0,921 (0,755 ; 1,124) [†] , p = 0,2087 [‡]	

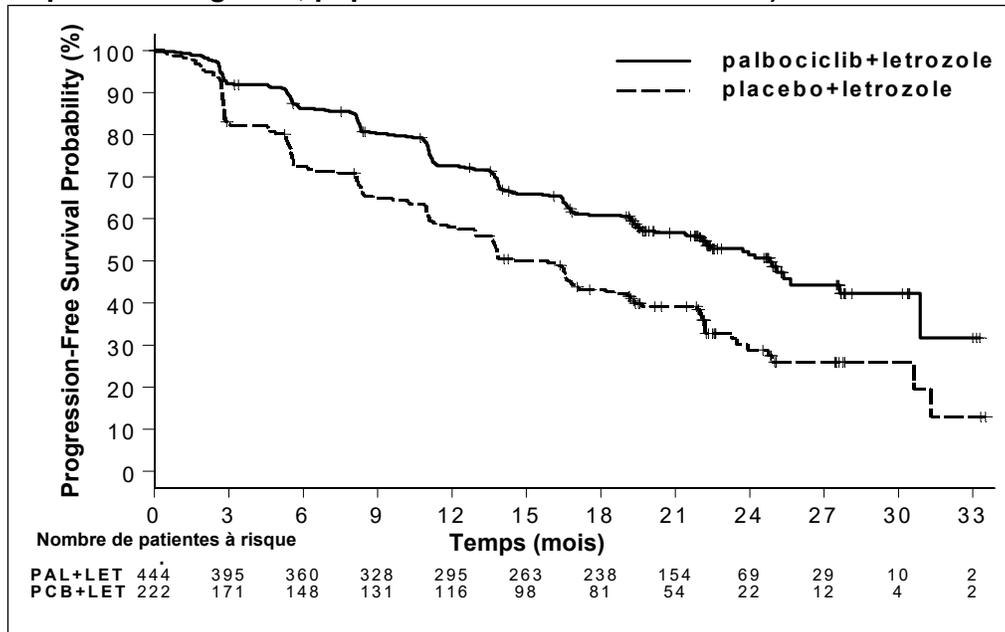
IC = intervalle de confiance ; ITT = en intention de traiter ; N = nombre de patientes ; NE = non estimable ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression.

* Réponse basée sur les réponses confirmées.

† Modèle de risque proportionnel de Cox stratifié en fonction du site de la maladie (viscérale versus non viscérale) par randomisation.

‡ Valeur de p unilatérale du test de log-rank stratifié..

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



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

PALOMA-3 : IBRANCE plus fulvestrant

Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, HR+ et HER2-, dont la maladie a progressé pendant ou après une thérapie endocrinienne adjuvante ou métastatique antérieure

PALOMA-3 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles portant sur l'association d'IBRANCE et du fulvestrant par rapport au placebo plus fulvestrant, menée sur des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé, HR+ et HER2-, ménopausées ou non, dont la maladie avait progressé pendant ou après une thérapie endocrinienne antérieure. Au total, 521 femmes pré-ménopausées/ménopausées ont été randomisées selon un ratio 2 :1 pour recevoir IBRANCE plus fulvestrant ou placebo plus fulvestrant et stratifiées selon leur sensibilité documentée à l'hormonothérapie antérieure, leur statut ménopausique à l'inclusion (pré/péri-ménopause *versus* ménopause) et la présence de métastases viscérales. IBRANCE a été administré par voie orale à une dose quotidienne de 125 mg pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'arrêt de 7 jours. Les patientes en pré/péri-ménopause ont été incluses dans l'étude et ont reçu de la goséréline, un agoniste de la LH-RH, pendant au moins 4 semaines avant et pendant toute la durée de PALOMA-3. Les patientes ont reçu le traitement expérimental jusqu'à progression objective de leur maladie, dégradation symptomatique, toxicité inacceptable, décès ou retrait de consentement, selon ce qui survenait en premier. Le principal critère d'efficacité mesuré dans l'étude était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.

L'âge médian des patientes recrutées dans cette étude était de 57 ans (intervalle : 29 à 88 ans). La majorité des patientes étaient blanches (74 %) et toutes avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 80 % des patientes étaient ménopausées. Toutes avaient reçu une thérapie systémique antérieure et 75 % d'entre elles avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Vingt-cinq pour cent des patientes n'avaient jamais reçu de traitement dans le contexte métastatique, 60 % présentaient des métastases viscérales et 23 % présentaient uniquement des métastases osseuses.

Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur et de la SG finale dans PALOMA-3 sont résumés dans le tableau 9. Les courbes de Kaplan-Meier pertinentes sont respectivement présentées dans les figures 2 et 3. Des résultats cohérents de SSP ont été observés entre les sous-groupes de patientes répartis par site de la maladie, sensibilité à l'hormonothérapie antérieure et statut ménopausique. Après un suivi médian de 45 mois, les résultats de SG finale n'ont pas été statistiquement significatifs.

Tableau 9. Résultats d'efficacité – PALOMA-3

	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Survie sans progression pour la population en ITT (évaluation par l'investigateur)		
Nombre d'événements de SSP (%)	145 (41,8)	114 (65,5)
SSP médiane (mois ; IC à 95 %)	9,5 (9,2 ; 11,0)	4,6 (3,5 ; 5,6)
Rapport de risque (IC à 95 %) et valeur de <i>p</i>	0,461 (0,360 ; 0,591), <i>p</i> < 0,0001	
Réponse objective pour les patientes présentant une maladie mesurable (évaluation par l'investigateur)	N = 267	N = 138
Taux de réponse objective* (% ; IC à 95 %)	24,6 (19,6 ; 30,2)	10,9 (6,2 ; 17,3)
Survie globale pour la population en ITT	N = 347	N = 174
Nombre d'événements de SG (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
SG médiane (mois ; IC à 95 %)	34,9 (28,8 ; 40,0)	28,0 (23,6 ; 34,6)
Rapport de risque (IC à 95 %) et valeur de <i>p</i>	0,814 (0,644 ; 1,029), <i>p</i> = 0,0857 ^{†‡}	

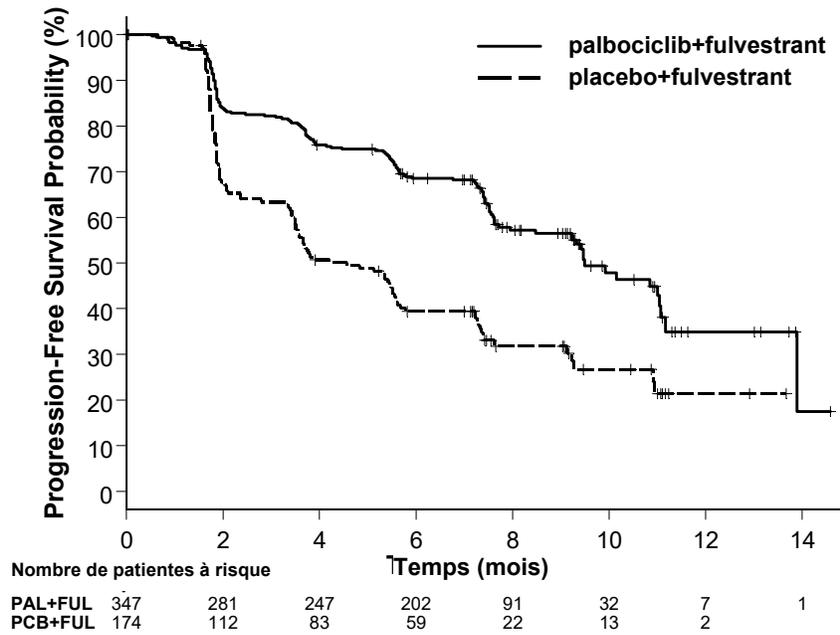
IC = intervalle de confiance ; ITT = en intention de traiter ; N = nombre de patientes ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression.

* Réponse basée sur les réponses confirmées.

† Non statistiquement significatif au seuil alpha bilatéral préspecifié de 0,047.

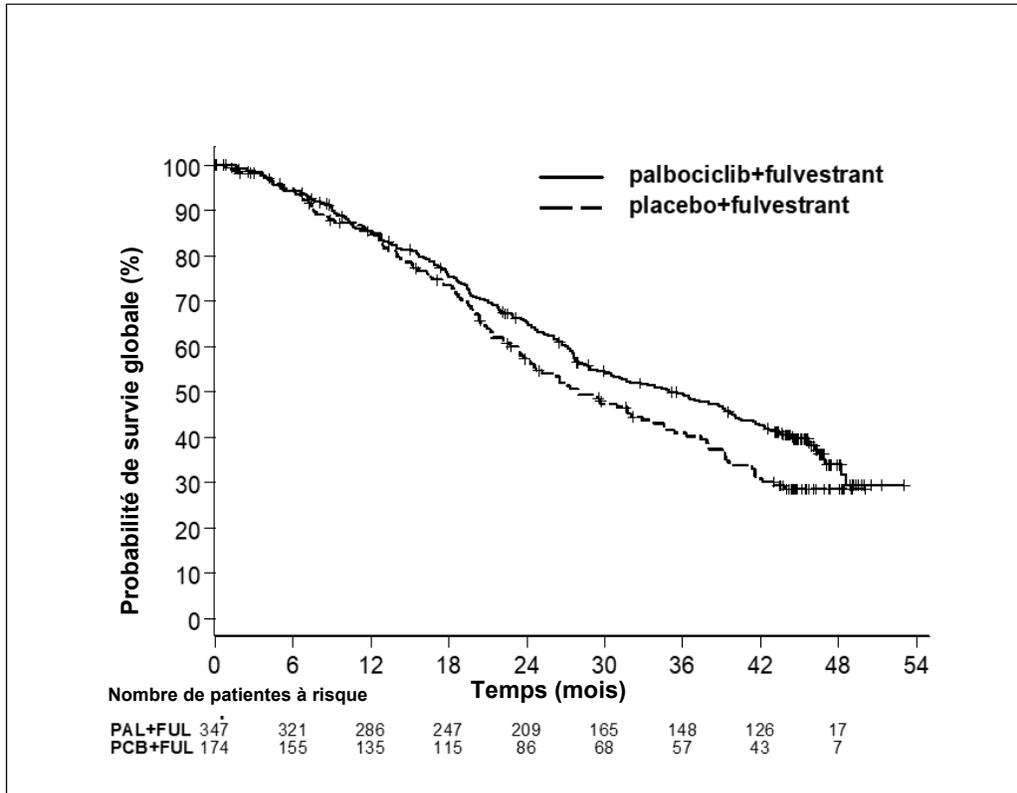
‡ Valeur de *p* bilatérale du test de log-rank stratifié par la présence de métastases viscérales et de sensibilité à une précédente hormonothérapie selon la randomisation.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – PALOMA-3 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)



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

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter) - PALOMA-3



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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium et gélatine dure pour l'enveloppe de la gélule.

Les enveloppes de gélules opaques de couleur caramel, orange clair et caramel/orange clair contiennent de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune et du dioxyde de titane.

L'encre d'impression contient de la gomme laque, du dioxyde de titane, de l'hydroxyde d'ammonium, du propylène glycol et du siméthicone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver entre 20 °C et 25 °C; variations autorisées entre 15 °C et 30 °C.

Conservez IBRANCE et les autres médicaments hors de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD contenant 21 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

Pfizer Inc.

66 Hudson Boulevard East, New York, NY, 10001

Etats-Unis

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

Ibrance 75mg : **14943012H**

Ibrance 100mg : **14943013H**

Ibrance 125mg : **14943011H**

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 06/01/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13. CONDITIONS DE PRESCRIPION ET DE DÉLIVRANCE :

Tableau A

INFORMATIONS ET CONSEILS DESTINÉS AU PATIENT

Recommander au patient de lire la notice du patient.

Myélosuppression/Infection

- Recommander aux patients de signaler immédiatement tout signe ou symptôme de myélosuppression ou d'infection, par exemple fièvre, frissons, étourdissements, essoufflement, faiblesse ou tendance accrue aux saignements ou aux ecchymoses [voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*].

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

- Recommander aux patients de signaler immédiatement toute apparition ou aggravation de symptômes pulmonaires [voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*].

Interactions médicamenteuses

- Le pamplemousse peut interagir avec IBRANCE. Les patients ne doivent pas consommer de produits contenant du pamplemousse durant leur traitement par IBRANCE.
- Informer les patients qu'ils doivent éviter les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A.
- Inviter les patients à informer leur médecin de tous les autres médicaments qu'ils prennent, y compris les vitamines, les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus avec ou sans ordonnance [voir *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*].

Posologie et administration

- Recommander aux patients de prendre IBRANCE au cours du repas.
- Si le patient vomit ou oublie de prendre une dose, il ne doit pas prendre une autre dose le même jour. Il doit prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle. Les gélules d'IBRANCE doivent être avalées entières (sans les mâcher, les écraser ou les ouvrir au préalable). Aucune gélule ouverte, fendue ou abîmée ne doit être avalée.
- Les femmes en pré/péri-ménopause traitées par IBRANCE doivent également être traitées par des agonistes de la LH-RH [voir *Posologie et mode d'administration*].

Grossesse, allaitement et infertilité

- Toxicité embryofœtale
 - Informer les femmes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus et leur recommander d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et jusqu'à 3 semaines au moins après la dernière dose. Conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de grossesse avérée ou suspectée au cours du traitement par IBRANCE [voir *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Utilisation chez des populations spécifiques*].
 - Recommander aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par IBRANCE et jusqu'à 3 mois au moins après la dernière dose [voir *Utilisation chez des populations spécifiques*].
- Allaitement : déconseiller aux femmes l'allaitement pendant le traitement par IBRANCE et jusqu'à 3 semaines au moins après la dernière dose [voir *Utilisation chez des populations spécifiques*].

- Infertilité : informer les hommes en âge de procréer qu'IBRANCE peut provoquer une infertilité et qu'ils peuvent envisager de conserver leur sperme avant de prendre IBRANCE [*voir Utilisation chez des populations spécifiques*].