

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**NEXAVAR**[®]

Comprimés de sorafenib (sous forme de tosylate de sorafenib)

Comprimé à 200 mg à prendre par voie orale

Inhibiteur de kinases multiples

Antinéoplasique

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date d'autorisation initiale :
28 JUIL. 2006
Date de révision :
27 SEP. 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264337

© 2022, Bayer Inc.

[®] MC voir www.bayer.ca/tm-mc

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie et recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	27
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	28
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	32
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	33
9.3 Interactions médicament-comportement	34
9.4 Interactions médicament-médicament	34
9.5 Interactions médicament-aliment	37
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	38
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	38
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
10.1 Mode d'action	38
10.2 Pharmacodynamie.....	38
10.3 Pharmacocinétique.....	39

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	42
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	43
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	43
14.1 Études cliniques par indication.....	44
15 MICROBIOLOGIE	57
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	57
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	61

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NEXAVAR® (comprimés de sorafenib) est indiqué pour :

- le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable

Les données sur l'innocuité chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh sont limitées (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- le traitement de l'hypernéphrome (à cellules claires) localement avancé/métastatique quand un traitement systémique échoue ou n'est pas toléré

L'approbation de NEXAVAR pour le traitement de l'hypernéphrome (à cellules claires) localement avancé/métastatique est fondée sur la durée de la survie sans progression (SSP) chez des patients à risque faible ou intermédiaire (critères pronostiques du MSKCC) ne présentant pas de métastases cérébrales. On n'a pas démontré que NEXAVAR prolongeait la survie globale des patients atteints d'hypernéphrome. Au cours de l'essai clinique de base ayant comparé NEXAVAR à un placebo, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes quant à la qualité de vie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- le traitement du cancer différencié de la thyroïde (CDT) en progression localement avancé ou métastatique qui est résistant à l'iode radioactif

L'approbation de NEXAVAR pour le traitement du CDT est fondée sur la durée de la survie sans progression (SSP). On n'a pas démontré que NEXAVAR prolongeait la survie globale des patients atteints de CDT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

NEXAVAR doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et qui s'y connaît en matière de traitement antinéoplasique.

1.1 ENFANTS

Enfants (< 18 ans) : Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 PERSONNES ÂGÉES

Personnes âgées : Selon des analyses des données en fonction de l'âge, il ne semble pas qu'il soit nécessaire de modifier la dose selon l'âge du patient (65 ans et plus). On n'a pas observé de différence entre les patients âgés et jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

NEXAVAR (comprimés de sorafenib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en Garde et Précautions Importantes

NEXAVAR (comprimés de sorafenib) doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et qui s'y connaît en matière de traitement antinéoplasique.

NEXAVAR n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#))
- hémorragie (y compris du tube digestif et des voies respiratoires; des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique](#))
- ischémie/infarctus cardiaques (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#))
- perforation gastro-intestinale (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#))
- hépatite médicamenteuse (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction de l'âge (65 ans et plus), du sexe ou du poids corporel du patient.
- Les résultats d'une étude de phase II ont montré que l'exposition systémique était supérieure en présence d'une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh qu'en présence d'une insuffisance hépatique de la classe A de Child-Pugh (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques](#)). Le sorafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'exigeant pas de dialyse. Le sorafenib n'a pas été étudié chez les patients en dialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.2 POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

La posologie recommandée de NEXAVAR (comprimés de sorafenib) est de 400 mg (2 comprimés à 200 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 800 mg), sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en gras. Il faut poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient n'en retire plus de bienfaits cliniques ou que des effets toxiques inacceptables surviennent.

Ajustement posologique

Réduction de la dose en présence de carcinome hépatocellulaire et d'hypernéphrome

Si on soupçonne que le patient présente des réactions indésirables au médicament, il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par le sorafenib ou de réduire la dose de sorafenib. Pendant le traitement du CHC ou de l'hypernéphrome, il faut au besoin réduire la dose de sorafenib à 400 mg par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le [Tableau 1](#) présente les modifications particulières de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CHC et de l'hypernéphrome.

Tableau 1 : Modification préconisée de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CHC et de l'hypernéphrome

Grade ^a	Cas	Modification de la dose de NEXAVAR
1	Tout cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et continuer le traitement par NEXAVAR.
2	1 ^{er} cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et envisager de réduire la dose de NEXAVAR à 400 mg par jour pendant 28 jours. Si la toxicité revient au grade 0 ou 1 après la réduction de la dose, recommencer à administrer la dose complète de NEXAVAR au bout de 28 jours. Si la toxicité ne revient pas au grade 0 ou 1 malgré la réduction de la dose, interrompre le traitement par NEXAVAR pendant au moins 7 jours ou jusqu'à ce que la toxicité soit de grade 0 ou 1. Quand on reprend le traitement, NEXAVAR doit être administré à la dose réduite de 400 mg par jour pendant 28 jours. Après 28 jours d'administration de la dose réduite, si la toxicité est toujours de grade 0 ou 1, recommencer à administrer la dose complète de NEXAVAR.
	2 ^e ou 3 ^e cas	Comme pour un 1 ^{er} cas, sauf que la dose de NEXAVAR doit être indéfiniment réduite à 400 mg par jour.
	4 ^e cas	La décision d'abandonner ou non le traitement par NEXAVAR dépend du jugement clinique du médecin et des préférences du patient.
3	1 ^{er} cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et interrompre le traitement par NEXAVAR pendant au moins 7 jours ou jusqu'à ce que la toxicité soit de grade 0 ou 1. Quand on reprend le traitement, NEXAVAR doit être administré à la dose réduite de 400 mg par jour pendant 28 jours. Après 28 jours d'administration de la dose réduite, si la toxicité est toujours de grade 0 ou 1, recommencer à administrer la dose complète de NEXAVAR.
	2 ^e cas	Comme pour un 1 ^{er} cas, sauf que la dose de NEXAVAR doit être indéfiniment réduite à 400 mg par jour.
	3 ^e cas	La décision d'abandonner ou non le traitement par NEXAVAR dépend du jugement clinique du médecin et des préférences du patient.

a Le grade de la réaction cutanée-main pied a été déterminé selon les définitions du [Tableau 5](#).

Réduction de la dose en présence de cancer différencié de la thyroïde

Si on soupçonne que le patient présente des réactions indésirables au médicament, il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par le sorafenib ou de réduire la dose de sorafenib. Pendant le traitement du cancer différencié de la thyroïde, il faut au besoin réduire la dose de sorafenib à 600 mg par jour (deux comprimés à 200 mg et, douze heures plus tard, un comprimé à 200 mg).

On peut au besoin réduire la dose de sorafenib à 400 mg par jour (un comprimé à 200 mg deux fois par jour, soit à douze heures d'intervalle [niveau de dose -2]). Au besoin, on peut par la suite réduire la dose à un comprimé à 200 mg une fois par jour (niveau de dose -3) (voir [Tableau 2](#)). Une fois que les réactions non hématologiques se sont atténuées, on peut augmenter la dose de sorafenib. Le [Tableau 3](#) présente les modifications particulières de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CDT.

Tableau 2 : Réductions préconisées de la dose chez les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde

Niveau de dose	Dose de sorafenib
0	800 mg par jour (400 mg [deux comprimés] deux fois par jour)
-1	600 mg par jour (400 mg [deux comprimés] et 200 mg [un comprimé], ou vice-versa, à 12 heures d'intervalle)
-2	400 mg par jour (200 mg [un comprimé] deux fois par jour)
-3	200 mg par jour (200 mg [un comprimé] une fois par jour)

Tableau 3 : Modification préconisée de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du cancer différencié de la thyroïde

Grade ^b	Cas	Modification de la dose de sorafenib ^a
Grade 1	Tout cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et continuer le traitement par le sorafenib.
Grade 2	1 ^{er} cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et envisager de réduire la dose de sorafenib à 600 mg par jour (400 mg et 200 mg à 12 heures d'intervalle). S'il n'y a pas d'amélioration après 7 jours, voir ci-dessous.
	Pas d'amélioration après 7 jours ou 2 ^e cas	Interrompre le traitement par le sorafenib jusqu'à ce que la toxicité revienne au grade 0 ou 1. Reprendre le traitement par le sorafenib en réduisant la dose d'un niveau.
	3 ^e cas	Interrompre le traitement par le sorafenib jusqu'à ce que la toxicité revienne au grade 0 ou 1. Reprendre le traitement par le sorafenib en réduisant la dose de deux niveaux.
	4 ^e cas	Abandonner pour de bon le traitement par le sorafenib.
Grade 3	1 ^{er} cas	Interrompre le traitement par le sorafenib jusqu'à ce que la toxicité revienne au grade 0 ou 1. Reprendre le traitement par le sorafenib en réduisant la dose d'un niveau.
	2 ^e cas	Interrompre le traitement par le sorafenib jusqu'à ce que la toxicité revienne au grade 0 ou 1. Reprendre le traitement par le sorafenib en réduisant la dose de deux niveaux.
	3 ^e cas	Abandonner pour de bon le traitement par le sorafenib.

- a Pour les patients chez qui la dose doit être réduite en raison d'une toxicité cutanée de grade 2 ou 3, on peut augmenter de nouveau la dose de sorafenib si la toxicité cutanée revient au grade 0 ou 1 après au moins 28 jours de traitement par la dose réduite de sorafenib.
- b Le grade de la réaction cutanée-main pied a été déterminé selon les définitions du [Tableau 5](#).

4.4 ADMINISTRATION

Le comprimé doit être pris par voie orale avec un verre d'eau.

4.5 DOSE OMISE

Si le patient a oublié une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il ne doit pas prendre la dose oubliée mais plutôt prendre la dose suivante comme prévu. Si le patient oublie une dose, il ne doit pas doubler la dose suivante.

5 SURDOSAGE

La plus forte dose de sorafenib administrée au cours des études cliniques a été de 800 mg deux fois par jour. Les réactions indésirables observées avec cette dose ont surtout été diarrhée, hypertension du grade 3, dyspnée et manifestations dermatologiques (rash/desquamation).

Il n'y a pas de traitement spécifique pour la prise d'une dose excessive de sorafenib.

Si on croit que le patient a pris une dose excessive de sorafenib, il faut interrompre le traitement et administrer des soins de soutien. Il faut périodiquement prendre les signes vitaux et faire un électrocardiogramme (ECG) et un hémogramme avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé chez les patients qui présentent vomissements et diarrhée. Le taux sérique de lipase doit être mesuré en présence de douleur abdominale. L'administration de charbon activé peut convenir dans certains cas.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 : Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimés pelliculés, 200 mg de sorafenib (soit 274 mg de tosylate de sorafenib)	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyl cellulose, laurylsulfate sodique, macrogol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

NEXAVAR (comprimés de sorafenib) est présenté en comprimés ronds, biconvexes et enrobés d'une pellicule rouge contenant 200 mg de sorafenib (soit 274 mg de tosylate de sorafenib). Les comprimés sont marqués en creux de la croix Bayer d'un côté et du chiffre « 200 » de l'autre.

Conditionnement : flacons de 120 comprimés et plaquettes alvéolées contenant 112 comprimés (28 comprimés par plaquette, 4 plaquettes par boîte).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Cancer différencié de la thyroïde (CDT)

Au cours de l'étude sur le CDT, certaines réactions indésirables au médicament, dont syndrome main-pied, diarrhée, alopecie, hypertension, hypocalcémie et kératoacanthome/carcinome

squameux de la peau, ont été beaucoup plus fréquentes qu'au cours des études sur l'hypernéphrome ou sur le carcinome hépatocellulaire (CHC) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cancérogénèse et mutagenèse, Appareil cardiovasculaire et Appareil cutané](#)).

Au cours de l'étude sur le CDT, l'interruption de la prise, la réduction de la dose et l'arrêt permanent du traitement ont été plus fréquents chez les patients traités par NEXAVAR que chez ceux du groupe placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales : Cancer différencié de la thyroïde](#)). La dose a été modifiée chez 86 % des patients traités par NEXAVAR (interruption de la prise chez 77 % des patients et réduction de la dose chez 68 % des patients), mais 57 % de ceux du groupe placebo ont signalé une modification de la dose (interruption de la prise chez 55 % des patients et réduction de la dose chez 12 % des patients). L'arrêt permanent du traitement a été signalé chez 18,8 % des patients traités par NEXAVAR et chez 3,8 % des patients sous placebo. Chez les patients traités par NEXAVAR, la dose a été modifiée pour la première fois après un délai médian de 30 jours (écart : 0 à 596 jours). Les effets indésirables les plus courants survenus au début du traitement ont été la réaction cutanée main-pied, le rash, l'hypertension, la diarrhée et la fatigue. De plus, les effets indésirables entraînant soit l'interruption de la prise, soit la réduction de la dose ont été plus fréquents au cours de l'étude sur le CDT qu'au cours des études sur l'hypernéphrome ou sur le CHC, même après rajustement en fonction de la durée de l'exposition au sorafenib.

NEXAVAR peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne chez les patients atteints de CDT (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales : Cancer différencié de la thyroïde](#)).

À l'état d'équilibre, l'exposition moyenne au sorafenib (aire sous la courbe [ASC]) a été 70 % plus élevée chez les patients atteints de CDT que chez ceux atteints d'hypernéphrome ou de CHC (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Interactions médicament-médicament

La prudence s'impose quand le sorafenib est administré avec des composés qui sont principalement métabolisés/éliminés par les isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9 (p. ex. l'irinotécan) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La prudence s'impose quand le sorafenib et le docétaxel doivent être administrés de façon concomitante, car une augmentation de l'ASC du docétaxel peut s'ensuivre (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration concomitante de néomycine peut réduire la biodisponibilité du sorafenib (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Warfarine

Des patients ayant reçu la warfarine pendant le traitement par le sorafenib ont parfois présenté des hémorragies ou des élévations du rapport international normalisé (INR) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Complications de la cicatrisation

Aucune étude structurée n'a été menée sur l'effet du sorafenib sur la cicatrisation. Chez les patients qui subissent une chirurgie lourde, on recommande par mesure de précaution d'interrompre temporairement le traitement par le sorafenib. Les données cliniques sur le moment de la remise en route du traitement après une chirurgie lourde sont limitées. Par conséquent, le médecin ne doit reprendre le traitement par le sorafenib après une chirurgie lourde que s'il juge la cicatrisation convenable.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude sur la cancérogénicité de NEXAVAR n'a été menée.

Un carcinome squameux de la peau peut survenir chez les patients traités par le sorafenib. L'incidence du carcinome squameux de la peau a été plus élevée au cours de l'essai de phase III sur le CDT qu'au cours des essais de phase III sur le CHC ou sur l'hypernéphrome (CDT : 3,4 %; CHC : 0,3 %; hypernéphrome : 0,2 %).

Des effets génotoxiques ont été observés avec le sorafenib dans un test *in vitro* du pouvoir clastogène (aberrations chromosomiques) sur des cellules de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois) en présence d'activation métabolique. Un des produits intermédiaires de la fabrication, qui est aussi présent dans la substance médicamenteuse finale (< 0,15 %), a eu des effets mutagènes dans un test *in vitro* sur cellules bactériennes (test d'Ames). Le sorafenib n'a pas été génotoxique dans le test d'Ames (la substance contenait 0,34 % du produit intermédiaire) ni dans un test du micronoyau de souris *in vivo* (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

On a montré que NEXAVAR allongeait l'intervalle QT/QTc (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10.2 PHARMACODYNAMIE – Allongement de l'intervalle QT](#)). On soupçonne que de nombreux médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc accroissent le risque de torsades de pointes. Si elles sont soutenues, les torsades de pointes peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque.

Une prudence particulière s'impose quand on administre NEXAVAR à un patient chez qui on soupçonne que le risque de torsades de pointes est accru. Les facteurs de risque de torsades de pointes dans la population générale sont entre autres les suivants : sexe féminin, âge de 65 ans et plus, allongement de l'intervalle QT/QTc en conditions basales, syndromes du QT long congénitaux, antécédents familiaux de mort subite cardiaque avant l'âge de 50 ans, maladies du cœur, antécédents d'arythmies, forte dose cumulative d'anthracycline, prise concomitante de certains antiarythmiques ou d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, perturbations électrolytiques (p. ex. hypokaliémie), bradycardie, troubles neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), déficit nutritionnel, diabète sucré, neuropathie autonome, dysfonctionnement hépatique.

Il faut parler au patient de la nature et des conséquences des modifications de l'électrocardiogramme (ECG), des maladies et troubles sous-jacents qu'on considère comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses démontrées et prévues, des symptômes évoquant une arythmie et des stratégies de gestion des risques, et lui donner tout autre renseignement pertinent sur la prise du médicament.

Ischémie et/ou infarctus cardiaques

L'ischémie et/ou l'infarctus cardiaques ont été des effets indésirables souvent signalés chez les sujets traités par NEXAVAR. Les taux d'incidence ont été plus élevés chez les patients traités par NEXAVAR que chez ceux recevant le placebo, tant au cours des essais de base sur l'hypernéphrome qu'au cours de ceux sur le CHC (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients atteints de coronaropathie instable ou qui avaient récemment (au cours des six derniers mois) présenté un infarctus du myocarde ne pouvaient participer à ces essais. Un arrêt temporaire ou permanent du traitement par NEXAVAR doit être envisagé quand une ischémie et/ou un infarctus cardiaques surviennent.

Réduction de la fréquence cardiaque

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique (n = 31), NEXAVAR a été associé à une réduction de la fréquence cardiaque (voir [10.2 PHARMACODYNAMIE – Hémodynamie](#)). La prudence s'impose chez les patients qui sont atteints de bradycardie et considérés comme à risque de bradyrythmies.

Hypertension

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension a été observée chez les patients traités par le sorafenib. Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement de l'hypernéphrome par NEXAVAR, une hypertension apparue sous traitement a été signalée chez 17 % des patients traités par le sorafenib et 2 % des patients du groupe placebo avant le passage au sorafenib. Les patients répartis au hasard pour recevoir le sorafenib pouvaient continuer de prendre le sorafenib après le passage des patients du groupe placebo au sorafenib. Une hypertension apparue sous traitement a été signalée chez globalement 22 % de ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement du CDT par NEXAVAR, une hypertension apparue sous traitement a été signalée chez 41 % des patients traités par le sorafenib et 12 % des patients du groupe placebo pendant la phase de traitement à double insu. L'hypertension était en général légère ou modérée, survenait peu après le début du traitement et répondait au traitement antihypertensif standard. Si, malgré un traitement antihypertensif convenable, une hypertension grave ou persistante ou une crise hypertensive survient, il faut envisager l'arrêt permanent du traitement par le sorafenib. La tension artérielle doit être mesurée chaque semaine au début du traitement. Par la suite, il faut la mesurer régulièrement et, en cas d'hypertension, administrer le traitement médical standard (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

De graves cas de dissection artérielle ont été signalés chez des patients atteints ou non d'hypertension qui utilisaient un inhibiteur de tyrosine kinase du VEGFR, dont NEXAVAR.

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque

Une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été signalée chez des patients prenant NEXAVAR. NEXAVAR est associé à une insuffisance cardiaque congestive chez certains patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10.2 PHARMACODYNAMIE – Performance ventriculaire](#)). Il faut envisager la mesure de la FEVG au départ et périodiquement pendant le traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Un dysfonctionnement thyroïdien a été signalé lors de l'utilisation en association avec le sorafenib, une hypothyroïdie et une hyperthyroïdie pouvant toutes deux survenir. On a observé plus de cas d'hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

NEXAVAR peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne chez les patients atteints de CDT (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales : Cancer différencié de la thyroïde](#)).

Appareil digestif

Perforation gastro-intestinale

La perforation gastro-intestinale est une manifestation peu courante, ayant été signalée chez moins de 1 % des patients prenant NEXAVAR. Dans certains cas, elle n'était pas associée à une tumeur intra-abdominale apparente. En cas de perforation gastro-intestinale, il faut mettre un terme au traitement par NEXAVAR.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie

Il peut y avoir une augmentation du risque d'hémorragie après l'administration de sorafenib. Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement de l'hypernéphrome par NEXAVAR, une hémorragie, indépendamment de la cause, est survenue chez 15 % des patients traités par le sorafenib et 8 % des patients du groupe placebo. Une hémorragie pulmonaire a été observée chez 4,7 % des patients du groupe placebo et 4,4 % de ceux traités par le sorafenib. Une hémorragie du tube digestif a été signalée chez 0,9 % des patients du groupe placebo et 3,8 % de ceux traités par le sorafenib.

Au cours de l'essai de phase III sur le traitement du CHC par NEXAVAR, une hémorragie a été signalée chez 18,2 % des patients traités par le sorafenib et 19,9 % de ceux du groupe placebo. Une hémorragie pulmonaire a été observée chez 4,0 % des patients du groupe placebo et 5,2 % de ceux traités par le sorafenib. Une hémorragie du tube digestif a été signalée chez 14,6 % des patients du groupe placebo et 11,6 % de ceux traités par le sorafenib. L'incidence des hémorragies jugées liées au médicament par les investigateurs a été de 7,1 % chez les patients traités par le sorafenib et de 3,6 % dans le groupe placebo.

Les hémorragies graves sont peu courantes. La fréquence des hémorragies cérébrales a été semblable chez les patients atteints d'hypernéphrome ou de CHC traités par le sorafenib et chez ceux recevant le placebo. Les hémorragies cérébrales sont peu courantes.

En cas d'hémorragie exigeant une intervention médicale, il faut envisager l'arrêt permanent du traitement par le sorafenib (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

En raison du risque d'hémorragie, il faut administrer un traitement localisé contre l'infiltration trachéenne, bronchique et œsophagienne avant d'administrer le sorafenib chez les patients atteints de CDT.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que le sorafenib est surtout métabolisé par le foie. Au cours d'une étude de phase II, l'ASC₀₋₈ et la C_{max} ont été plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh que chez ceux présentant une insuffisance hépatique de la classe A de Child-Pugh. NEXAVAR n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques](#)). Il y a des données limitées sur l'innocuité chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh.

Hépatite médicamenteuse

Des cas d'hépatite médicamenteuse, dont certains ayant menacé le pronostic vital ou été mortels, ont été observés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par NEXAVAR. L'hépatite produite par le sorafenib est caractérisée par une atteinte hépatique de type hépatocellulaire avec augmentation marquée des transaminases, qui est typiquement réversible, mais qui peut entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Une augmentation de la bilirubine et de l'INR peut aussi survenir. Selon une base de données mondiale sur la monothérapie, des lésions hépatiques graves produites par le médicament, soit des augmentations des transaminases de plus de 20 fois la limite supérieure de la normale ou produisant d'importantes séquelles cliniques (par exemple augmentation de l'INR, ascite mortelle ou transplantation) ont été signalées chez deux patients sur 3357 (0,06 %). Le délai de survenue typique est de 10 à 90 jours après le début du traitement. Il faut effectuer régulièrement des épreuves fonctionnelles hépatiques. En cas d'augmentation marquée des transaminases sans autre cause possible, telle qu'hépatite virale ou progression d'une tumeur maligne sous-jacente, on doit abandonner le traitement par NEXAVAR.

Pancréatite

Au cours des essais cliniques sur le traitement par NEXAVAR du CHC et de l'hypernéphrome, l'augmentation du taux sérique de lipase a été courante chez les patients traités par le sorafenib et chez ceux recevant le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une pancréatite ne doit pas être diagnostiquée uniquement sur la foi d'anomalies des épreuves de laboratoire. Au cours de l'essai clinique sur le traitement de l'hypernéphrome par NEXAVAR, des signes cliniques de pancréatite ont été signalés chez quatre patients (0,9 %) traités par le sorafenib

(grade 4 : 2 patients; grade 1 ou 2 : 2 patients) et un patient (grade 2) du groupe placebo avant le passage au sorafenib. Les patients répartis au hasard pour recevoir le sorafenib pouvaient continuer de prendre le sorafenib après le passage des patients du groupe placebo au sorafenib. Une pancréatite apparue sous traitement a été signalée chez globalement 1,1 % de ces patients (5 patients – grade 4 : 2 patients; grade 1 ou 2 : 3 patients). Au cours de l'essai clinique sur le traitement par NEXAVAR du CHC, une pancréatite clinique a été signalée chez un patient traité par le sorafenib (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Infections

Des effets indésirables à type d'infection (tous les grades) ont été signalés plus souvent chez les patients traités par le sorafenib que chez ceux recevant le placebo. Des effets indésirables à type d'infection des grades 3 à 5 ont aussi été signalés plus souvent chez les patients traités par le sorafenib que chez ceux recevant le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite, il faut effectuer un hémogramme et mesurer les taux de phosphates, de lipase et d'amylase.

Il faut corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant l'administration de NEXAVAR. Au départ et périodiquement pendant le traitement, le prescripteur doit envisager un dosage des électrolytes et un électrocardiogramme pour mesurer l'intervalle QT.

La tension artérielle doit être mesurée chaque semaine au début du traitement. Par la suite, il faut la mesurer régulièrement et, en cas d'hypertension, administrer le traitement médical standard.

Il faut envisager la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au départ et périodiquement pendant le traitement.

Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par la warfarine et le sorafenib, une surveillance régulière s'impose, car des changements du temps de prothrombine et de l'INR ainsi que des hémorragies cliniques peuvent survenir.

On recommande d'effectuer une épreuve de la fonction thyroïdienne au départ et pendant le traitement par le sorafenib.

Quand on administre le sorafenib à des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, la mesure mensuelle du taux de thyroïdostimuline (TSH) est recommandée, car le sorafenib peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales : Cancer différencié de la thyroïde](#)).

Quand on administre le sorafenib à des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, on recommande une surveillance étroite de la calcémie. Au cours des essais cliniques, l'hypocalcémie a été plus courante et plus grave chez les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde, surtout ceux qui avaient des antécédents d'hypoparathyroïdie, que chez les

patients atteints d'hypernéphrome ou de carcinome hépatocellulaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système nerveux

Au cours de l'essai clinique sur le traitement de l'hypernéphrome par NEXAVAR, une neuropathie sensorielle a été signalée chez 67 patients (14,8 %) traités par le sorafenib et 32 patients (7,1 %) du groupe placebo. Cette neuropathie était en général considérée comme légère ou modérée (grade 1 ou 2) et avait tendance à survenir au cours des quelques premiers cycles de traitement. Au cours de l'essai clinique sur le traitement du CDT par NEXAVAR, une neuropathie sensorielle, en général considérée comme étant de grade 1, a été signalée chez 30 patients (14,5 %) traités par le sorafenib et 13 patients (6,2 %) du groupe placebo.

Fonction rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'exigeant pas de dialyse. Le sorafenib n'a pas été étudié chez les patients en dialyse (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Une surveillance du bilan hydrique et des électrolytes est souhaitable chez les patients exposés au dysfonctionnement rénal.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les résultats des études sur l'animal indiquent que le sorafenib peut altérer la fertilité chez les mâles et les femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – PHARMACOLOGIE](#)).

Appareil respiratoire

Des événements évoquant une maladie pulmonaire interstitielle (dont pneumonite, pneumonite radique, détresse respiratoire aiguë, pneumonie interstitielle et inflammation pulmonaire) ont été observés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par NEXAVAR. Certains ont menacé le pronostic vital ou été mortels.

Appareil cutané

La réaction cutanée main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et le rash sont les réactions indésirables au médicament les plus courantes avec le sorafenib. Le rash et la réaction cutanée main-pied sont habituellement des grades 1 et 2 et surviennent en général au cours des 12 premières semaines de traitement par le sorafenib (pour la détermination du grade de la réaction cutanée main-pied, voir [Tableau 5](#)). Le traitement des effets toxiques cutanés est en général facile et peut comprendre l'utilisation de médicaments topiques pour soulager les symptômes, l'arrêt temporaire du traitement et/ou la modification de la dose de sorafenib ou, en cas de réactions graves ou persistantes, l'arrêt permanent du traitement par le sorafenib. Au cours de l'essai clinique sur le traitement du CDT par NEXAVAR, la réaction cutanée main-pied a été signalée plus souvent (tous les grades : 76 %; grade 3 : 20 %) qu'au

cours de l'essai clinique sur l'hypernéphrome (tous les grades : 34 %; grade 3 : 6 %) et de l'essai clinique sur le CHC (tous les grades : 21 %; grade 3 : 8 %).

Des cas de syndrome de Lyell ont été observés après le traitement par le sorafenib, dont certains ayant menacé le pronostic vital ou été mortels. De telles manifestations sont peu ou très peu courantes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Un kératoacanthome/carcinome squameux de la peau peut survenir pendant le traitement par NEXAVAR. Ces troubles ont été plus souvent signalés au cours de l'essai clinique sur le traitement du CDT par NEXAVAR (11 cas, ou 5,3 %) qu'au cours des essais cliniques sur le traitement du CHC et de l'hypernéphrome par NEXAVAR (total de 1 cas, ou 0,1 %, au cours des deux essais).

7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration de sorafenib à des femmes enceintes. Chez les animaux, on a montré que le sorafenib était tératogène et embryotoxique.

Une méthode de contraception convenable doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins deux semaines après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque possible pour le fœtus, qui comprend les malformations graves (pouvoir tératogène), le retard de croissance et la mort (pouvoir embryotoxique).

Le sorafenib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Le médecin ne peut envisager de prescrire le sorafenib à une femme enceinte que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – PHARMACOLOGIE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le sorafenib passe dans le lait humain. Chez les animaux, le sorafenib et/ou ses métabolites ont été retrouvés dans le lait. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait humain et comme les effets du sorafenib sur le nourrisson n'ont pas été étudiés, il faut cesser l'allaitement pendant le traitement par le sorafenib.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Selon des analyses des données en fonction de l'âge, il ne semble pas qu'il soit nécessaire de modifier la dose selon l'âge du patient (65 ans et plus). On n'a pas observé de différence entre les patients âgés et jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à NEXAVAR de 955 patients ayant participé aux études contrôlées par placebo sur le traitement du carcinome hépatocellulaire (n = 297), de l'hypernéphrome localement avancé/métastatique (n = 451) ou du cancer différencié de la thyroïde (n = 207).

Les effets indésirables les plus courants (≥ 20 %) considérés comme liés à NEXAVAR chez les patients atteints de CHC, d'hypernéphrome ou de CDT sont diarrhée, fatigue, infection, alopecie, réaction cutanée main-pied, rash/desquamation, perte de poids, anorexie, nausées, douleur abdominale, hypertension et hémorragie.

En outre, les effets indésirables significatifs sur le plan médical suivants ont été signalés peu souvent au cours des essais cliniques sur NEXAVAR : hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque, arythmie et thromboembolie. Le rapport de causalité entre ces effets et NEXAVAR n'a pas été établi.

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension a été observée chez les patients traités par le sorafenib. L'hypertension était en général légère ou modérée, survenait peu après le début du traitement et répondait au traitement antihypertensif standard (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La réaction cutanée main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), la fatigue, l'alopecie, l'infection et le rash sont les réactions indésirables au médicament les plus courantes avec le sorafenib. Le rash et la réaction cutanée main-pied sont habituellement des grades 1 et 2 et surviennent en général au cours des douze premières semaines de traitement par le sorafenib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les critères utilisés pour déterminer le grade de la réaction cutanée main-pied figurent au [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Détermination du grade de la réaction cutanée main-pied

Grade des EI	Définition
Grade 1	Engourdissement, dysesthésie, paresthésie, picotements, gonflement indolore, érythème ou inconfort des mains ou des pieds qui n'entrave pas les activités normales du patient
Grade 2	Érythème et gonflement douloureux des mains ou des pieds et/ou inconfort qui entrave les activités normales du patient
Grade 3	Desquamation humide, ulcération, vésication ou douleur intense des mains ou des pieds, ou grave inconfort qui empêche le patient de travailler ou d'accomplir les activités de la vie courante

8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Effets indésirables au cours de l'étude clinique sur le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le [Tableau 6](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de CHC et plus souvent chez ceux traités par NEXAVAR que chez ceux du groupe placebo au cours de l'étude 100554. Les effets indésirables sont présentés selon la version 3 de l'échelle CTCAE.

Des effets indésirables du grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 39 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 24 % de ceux du groupe placebo. Des effets indésirables du grade 4 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 6 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 8 % de ceux du groupe placebo.

Tableau 6 : Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux traités par NEXAVAR que chez ceux du groupe placebo – étude 100554 (CHC)

Effet indésirable ^a selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	NEXAVAR, n = 297			Placebo, n = 302		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tout effet indésirable	98	39	6	96	24	8
Appareil cardiaque, général						
Tout effet indésirable	17	2	< 1	8	5	1
Symptômes constitutionnels						
Tout effet indésirable	62	13	1	57	15	3
Fatigue	46	9	1	45	12	2
Perte de poids	30	2	0	10	1	0
Dermatologie/peau						
Tout effet indésirable	52	10	0	32	1	0
Rash/desquamation	19	1	0	14	0	0
Prurit	14	< 1	0	11	< 1	0
Réaction cutanée main-pied ^d	21	8	0	3	< 1	0
Peau sèche	10	0	0	6	0	0
Alopécie	14	0	0	2	0	0
Appareil gastro-intestinal						
Tout effet indésirable	82	23	< 1	62	18	1
Diarrhée	55	10	< 1	25	2	0
Anorexie ^b	29	3	0	18	3	< 1
Nausées	24	1	0	20	3	0
Vomissements	15	2	0	11	2	0
Constipation	14	0	0	10	0	0
Inflammation d'une muqueuse/stomatite	11	< 1	0	5	< 1	0
Sphère hépatobiliaire/pancréas						
Tout effet indésirable	18	5	3	17	5	2
Anomalies fonctionnelles hépatiques ^c	11	2	1	8	2	1
Infection						
Tout effet indésirable	24	4	0	19	3	1
Appareil locomoteur/tissus mous						
Tout effet indésirable	15	3	< 1	9	2	1

Effet indésirable ^a selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	NEXAVAR, n = 297			Placebo, n = 302		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Douleur						
Tout effet indésirable	60	16	< 1	54	12	2
Douleur, abdomen	31	9	0	26	5	1
Respiration/voies respiratoires supérieures						
Tout effet indésirable	27	4	0	18	3	< 1

- a Au cours de l'étude 100554 (CHC), le taux d'ascite a été semblable chez les patients traités par NEXAVAR et ceux du groupe placebo.
- b Des effets indésirables du grade 5 ont été signalés chez 0,7 % des patients traités par NEXAVAR et 0 % des patients du groupe placebo.
- c Des effets indésirables du grade 5 ont été signalés chez 3,7 % des patients traités par NEXAVAR et 2,3 % des patients du groupe placebo.
- d Le grade de la réaction cutanée-main pied a été déterminé selon les définitions du [Tableau 5](#).

Une hypertension a été signalée chez 9 % des patients traités par NEXAVAR et 4 % de ceux du groupe placebo. Une hypertension du grade 3 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 4 % des patients traités par NEXAVAR et 1 % de ceux du groupe placebo. Aucun patient n'a signalé de manifestation du grade 4 de l'échelle CTCAE dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Une hémorragie a été signalée chez 18 % des patients traités par NEXAVAR et 20 % de ceux du groupe placebo. Les hémorragies des grades 3 et 4 de l'échelle CTCAE ont aussi été plus fréquentes dans le groupe placebo (hémorragie du grade 3 de l'échelle CTCAE chez 3 % des patients traités par NEXAVAR et 5 % de ceux du groupe placebo et hémorragie du grade 4 de l'échelle CTCAE chez 2 % des patients traités par NEXAVAR et 4 % de ceux du groupe placebo). Une hémorragie de varices œsophagiennes a été signalée chez 2 % des patients traités par NEXAVAR et 4 % de ceux du groupe placebo.

Une ischémie cardiaque/un infarctus cardiaque a été signalé comme effet indésirable chez 8 patients (2,7 %) traités par le sorafenib et 4 patients (1,3 %) du groupe placebo.

Une insuffisance rénale a été signalée chez 0,3 % des patients traités par NEXAVAR et 2,6 % de ceux du groupe placebo.

Neurologie (effets indésirables signalés indépendamment de la cause) : Une altération de l'humeur/dépression a été signalée chez 4 % des patients traités par NEXAVAR et 2 % de ceux du groupe placebo. Des manifestations du grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez moins de 1 % des patients traités par NEXAVAR et 0 % de ceux du groupe placebo. Aucune manifestation du grade 4 de l'échelle CTCAE n'a été signalée dans ni l'un ni l'autre des groupes. Il y a eu une manifestation du grade 5 de l'échelle CTCAE (suicide) dans le groupe traité par NEXAVAR. Quatre sujets (1 %) ont présenté une syncope du grade 3 de l'échelle CTCAE dans le groupe traité par NEXAVAR. L'incidence des manifestations semblables dans le groupe placebo a été de 0 %.

Respiration/voies respiratoires supérieures (effets indésirables signalés indépendamment de la cause) :

Une dyspnée a été signalée chez 9 % (grade 3 : 3 %) des patients traités par NEXAVAR et 8 % (grade 3 : 2 %) de ceux du groupe placebo.

Une toux a été signalée chez 8 % (grade 3 : < 1 %) des patients traités par NEXAVAR et 5 % (grade 3 : 0 %) de ceux du groupe placebo.

Un épanchement pleural a été signalé chez 4 % (grade 3 : 1 %) des patients traités par NEXAVAR et 2 % (grade 3 : < 1 %) de ceux du groupe placebo.

Des modifications de la voix ont été signalées chez 9 % (grade 3 : < 1 %) des patients traités par NEXAVAR et 1 % (grade 3 : 0 %) de ceux du groupe placebo.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable des catégories ci-dessus du grade 4 de l'échelle CTCAE dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Effets indésirables au cours de l'étude clinique sur le cancer différencié de la thyroïde (CDT)

Au cours de l'étude clinique de phase III sur le CDT, les patients ont été randomisés pour recevoir NEXAVAR (n = 207) ou le placebo (n = 209) (patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée). La durée globale médiane du traitement au cours de la phase de traitement à double insu de l'étude a été de 46 semaines chez les patients traités par NEXAVAR et de 28 semaines chez les patients du groupe placebo. La dose a été modifiée chez 86 % des patients traités par NEXAVAR (interruption de la prise chez 77 % des patients et réduction de la dose chez 68 % des patients), mais chez 57 % de ceux du groupe placebo (interruption de la prise chez 55 % des patients et réduction de la dose chez 12 % des patients). Chez les patients traités par NEXAVAR, la dose a été modifiée pour la première fois après un délai médian de 30 jours (écart : 0 à 596 jours).

Certains effets indésirables du médicament, dont syndrome main-pied, diarrhée, alopecie, hypertension, hypocalcémie et kératoacanthome/carcinome squameux de la peau, ont été beaucoup plus fréquents qu'au cours des études sur l'hypernéphrome ou sur le CHC.

Le [Tableau 7](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde et plus souvent chez ceux traités par NEXAVAR que chez ceux du groupe placebo au cours de la phase de traitement à double insu. Des effets indésirables du grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 53 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 23 % de ceux du groupe placebo. Des effets indésirables du grade 4 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 12 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 7 % de ceux du groupe placebo.

Tableau 7 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par le sorafenib et plus souvent chez eux que chez les patients recevant le placebo (étude 14295, phase de traitement à double insu, patients chez qui l'innocuité pouvait être évaluée, version 3.0 de l'échelle CTCAE)

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle CTCAE	NEXAVAR (n = 207)			Placebo (n = 209)		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Appareil cardiaque, général						
Hypertension	41	10	0	12	2	0
Symptômes constitutionnels						
Fatigue	50	5	< 1	25	1	0
Perte de poids	47	6	0	14	1	0
Fièvre	11	1	< 1	5	0	0
Dermatologie/peau						
RCMP ^a	76	20	0	10	0	0
Alopécie	67	0	0	8	0	0
Rash/Desquamation	50	5	0	11	0	0
Prurit	21	1	0	11	0	0
Peau sèche	14	< 1	0	6	0	0
Appareil gastro-intestinal						
Diarrhée	69	5	< 1	15	1	0
Anorexie	32	2	0	5	0	0
Inflammation de la muqueuse de la cavité buccale	23	< 1	< 1	3	0	0
Nausées	21	0	0	11	0	0
Constipation	15	0	0	8	< 1	0
Vomissements	11	< 1	0	6	0	0
Infection						
Infection (toute infection)	32	4	0	19	2	0
Douleur						
Douleur, tête/mal de tête	18	0	0	7	0	0
Douleur, membre	14	< 1	0	9	< 1	0
Douleur, abdomen	14	1	0	4	< 1	0
Douleur, autre	11	< 1	0	8	< 1	0
Douleur, gorge/pharynx/larynx	10	0	0	4	0	0
Métabolisme/épreuves de laboratoire						
Hypocalcémie	19	6	3	5	< 1	1
Augmentation de l'ALT	13	2	< 1	4	0	0
Augmentation de l'AST	11	1	0	2	0	0
Neuropathie						
Neuropathie sensorielle	14	1	0	6	0	0
Respiration/voies respiratoires supérieures						
Modifications de la voix	12	< 1	0	3	0	0

a Le grade de la réaction cutanée-main pied a été déterminé selon les définitions du [Tableau 5](#).

Effets indésirables au cours de l'étude clinique sur l'hyperméphrome

Au cours de l'étude de base (étude 11213), sur la foi des résultats de l'analyse prévue de la survie sans progression (SSP), on a décidé de permettre aux patients du groupe placebo de passer au traitement par le sorafenib. Les données sur l'innocuité issues de cette analyse permettent de faire une comparaison entre le groupe placebo et le groupe traité par le sorafenib.

Le [Tableau 8](#) présente tous les effets indésirables apparus sous traitement qui avaient été signalés chez au moins 10 % des patients au moment du passage au sorafenib au cours de l'étude clinique de phase III sur NEXAVAR.

Tableau 8 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par NEXAVAR – étude 11213

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	NEXAVAR, n = 451			Placebo, n = 451		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tout effet indésirable	95	31	7	86	22	6
Appareil cardiovasculaire, général						
Hypertension	17	3	< 1	2	< 1	0
Symptômes constitutionnels						
Fatigue	37	5	< 1	28	3	< 1
Perte de poids	10	< 1	0	6	0	0
Dermatologie/peau						
Rash/desquamation	40	< 1	0	16	< 1	0
Réaction cutanée main-pied ^a	30	6	0	7	0	0
Alopécie	27	< 1	0	3	0	0
Prurit	19	< 1	0	6	0	0
Peau sèche	11	0	0	4	0	0
Symptômes gastro-intestinaux						
Diarrhée	43	2	0	13	< 1	0
Nausées	23	< 1	0	19	< 1	0
Anorexie	16	< 1	0	13	1	0
Vomissements	16	< 1	0	12	1	0
Constipation	15	< 1	0	11	< 1	0
Hémorragie/saignement						
Hémorragie – tous les sièges	15	2	0	8	1	< 1
Infection						
Tout effet indésirable	23	4	< 1	15	2	0
Neurologie						
Neuropathie sensorielle	13	< 1	0	6	< 1	0
Douleur						
Douleur, abdomen	11	2	0	9	2	0
Douleur, articulations	10	2	0	6	< 1	0
Douleur, mal de tête	10	< 1	0	6	< 1	0
Respiration						
Dyspnée	14	3	< 1	12	2	< 1
Toux	13	< 1	0	14	< 1	0

a Le grade de la réaction cutanée-main pied a été déterminé selon les définitions du [Tableau 5](#).

L'incidence des manifestations de l'ischémie/infarctus cardiaque apparues sous traitement a été plus élevée chez les patients traités par NEXAVAR (4,9 %) que chez ceux du groupe placebo (0,4 %).

La fréquence des effets indésirables (y compris ceux associés à l'évolution de la maladie) ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement a été semblable dans le groupe traité par NEXAVAR et dans le groupe placebo (10 % et 8 %, respectivement).

En raison des résultats de l'analyse provisoire de la SSP, on a permis aux patients répartis au hasard pour recevoir le placebo de passer au traitement par NEXAVAR. Les patients chez qui le traitement par le sorafenib avait produit un bienfait clinique pouvaient poursuivre le traitement par le sorafenib après la progression de la maladie. On a suivi ces patients pendant la durée prévue de l'essai pour pouvoir effectuer une évaluation finale de tous les autres critères de l'essai, dont la survie globale. Parmi les sujets de l'essai clinique sur le traitement de l'hypernéphrome localement avancé/métastatique, 216 sujets qui avaient au départ été répartis au hasard pour recevoir le placebo étaient passés au groupe traité par le sorafenib après l'analyse de la SSP.

Le [Tableau 9](#) résume l'ensemble final des données sur les effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients qui avaient au départ été répartis au hasard pour recevoir le sorafenib (n = 451).

Au moment de l'analyse de l'ensemble final des données, soit après le passage du placebo au sorafenib, des effets indésirables apparus sous traitement avaient été signalés chez 442 (97,8 %) des patients répartis au hasard pour recevoir le sorafenib et 212 (98,1 %) des 216 patients qui étaient passés du placebo au sorafenib. L'incidence des effets indésirables apparus sous traitement des grades 3 et 4 a aussi été semblable dans ces deux groupes de patients. Des effets indésirables qui, selon l'investigateur, étaient attribuables au médicament à l'étude ont été signalés chez 392 sujets répartis au hasard pour recevoir le sorafenib (86,7 %) et 173 des sujets qui étaient passés du placebo au sorafenib (80,1 %). La durée médiane du traitement chez les patients répartis au hasard pour recevoir le sorafenib et ceux qui étaient passés du placebo au sorafenib a été de 40,1 semaines. Les sujets du groupe placebo ont pris le placebo pendant une durée médiane de 12 semaines avant de passer au sorafenib. Comme on pouvait s'y attendre en raison de la plus longue durée du traitement par le sorafenib, un plus grand nombre d'effets toxiques ont atteint le seuil des 10 % qu'au cours de l'analyse de la SSP (voir [Tableau 8](#)).

Tableau 9 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par NEXAVAR selon l'analyse de l'ensemble final des données (après le passage du placebo au sorafenib) – étude 11213

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	NEXAVAR, n = 451		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tout effet indésirable	98	36	11
Sang/moelle osseuse	18	4	2
Hémoglobine	14	3	2
Appareil cardiovasculaire, général	31	5	3
Hypertension	22	4	1
Symptômes constitutionnels	68	11	1
Fatigue	49	8	1
Perte de poids	21	2	0
Fièvre	12	0	0
Dermatologie/peau	75	9	0
Rash/desquamation	43	1	0
Réaction cutanée main-pied ^a	34	6	0
Alopécie	32	0	0
Prurit	20	0	0
Peau sèche	14	0	0
Symptômes gastro-intestinaux	76	11	1
Diarrhée	54	4	0
Nausées	27	1	0
Anorexie	24	1	0
Vomissements	20	1	0
Constipation	18	1	0
Hémorragie/saignement	22	3	0
Hémorragie – tous les sièges	22	3	0
Infection	29	6	0
Tout effet indésirable	29	6	0
Neurologie	37	7	2
Neuropathie sensorielle	15	0	0
Douleur	68	17	0
Douleur, abdomen	15	2	0
Douleur, articulations	13	2	0
Douleur, mal de tête	12	1	0
Douleur, os	13	1	0
Douleur, dos	12	2	0
Douleur, muscles	11	1	0
Respiration	44	8	2
Dyspnée	23	5	1
Toux	20	1	0

a Le grade de la réaction cutanée-main pied a été déterminé selon les définitions du [Tableau 5](#).

Effets indésirables du médicament au cours de diverses études cliniques

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables du médicament et anomalies des épreuves de laboratoire qui se sont manifestées au cours des études cliniques sur NEXAVAR (effets très courants : au moins 10 %; effets courants : de 1 à moins de 10 %; effets peu courants : de 0,1 % à moins de 1 %).

Tableau 10 : Effets indésirables du médicament et anomalies des épreuves de laboratoire s'étant manifestées au cours d'études cliniques

Troubles du sang et du système lymphatique	<i>Très courantes</i> : lymphopénie, leucopénie. <i>Courantes</i> : neutropénie, anémie, thrombocytopénie.
Troubles cardiaques	<i>Courantes</i> : ischémie et/ou infarctus du myocarde ^a , insuffisance cardiaque congestive ^a .
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu courantes</i> : acouphène.
Troubles endocriniens	<i>Courantes</i> : hypothyroïdie.
Troubles gastro-intestinaux	<i>Très courantes</i> : constipation, diarrhée, nausées, vomissements. <i>Courantes</i> : reflux gastro-œsophagien, stomatite (dont sécheresse de la bouche et glossodynie), dyspepsie, dysphagie, inflammation de la muqueuse buccale. <i>Peu courantes</i> : pancréatite, gastrite, perforations gastro-intestinales ^a .
Troubles généraux et du point d'administration	<i>Très courantes</i> : asthénie, fatigue, douleur (dont douleur buccale, abdominale, osseuse et tumorale et mal de tête), fièvre. <i>Courantes</i> : affection pseudogrippale, inflammation d'une muqueuse.
Troubles hépatobiliaires	<i>Courantes</i> : cholécystite, cholangite. <i>Peu courantes</i> : augmentation de la bilirubine, ictère.
Troubles du système immunitaire	<i>Peu courantes</i> : réactions d'hypersensibilité (dont réactions cutanées et urticaire), réaction anaphylactique.
Infections et infestations	<i>Très courantes</i> : infection. <i>Courantes</i> : folliculite.
Investigations	<i>Très courantes</i> : augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, perte de poids. <i>Courantes</i> : augmentation passagère des transaminases. <i>Peu courantes</i> : augmentation passagère des phosphatases alcalines sanguines, INR anormal, taux de prothrombine anormal. (Remarque : Les augmentations de la lipase sont très courantes [41 %]; un diagnostic de pancréatite ne doit pas être posé uniquement sur la foi des anomalies des épreuves de laboratoire.)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très courantes</i> : anorexie, hypophosphatémie. <i>Courantes</i> : hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie. <i>Peu courantes</i> : déshydratation.
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	<i>Très courantes</i> : arthralgie. <i>Courantes</i> : myalgie, spasmes musculaires.
Troubles du système nerveux	<i>Courantes</i> : dysgueusie, neuropathie périphérique sensorielle. <i>Peu courantes</i> : leucoencéphalopathie postérieure réversible ^a .
Troubles psychiatriques	<i>Courantes</i> : dépression.
Troubles rénaux et urinaires	<i>Courantes</i> : insuffisance rénale ^b , protéinurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	<i>Courantes</i> : dysfonction érectile. <i>Peu courantes</i> : gynécomastie.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	<i>Courantes</i> : dysphonie, rhinorrhée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	<i>Très courantes</i> : rash, alopecie, réaction cutanée main-pied, prurit, érythème, peau sèche. <i>Courantes</i> : dermatite exfoliatrice, acné, desquamation, kératoacanthome/épithélioma malpighien spinocellulaire de la peau, hyperkératose. <i>Peu courantes</i> : eczéma, érythème polymorphe.
Troubles vasculaires	<i>Très courantes</i> : hémorragies (dont hématome, épistaxis et hémorragie buccale, pulmonaire ^a , des voies respiratoires ^a , des voies gastro-intestinales ^a et, rarement, cérébrale ^a), hypertension. <i>Courantes</i> : bouffées congestives. <i>Peu courantes</i> : crise hypertensive ^a .

a Manifestations peu ou très peu courantes pouvant menacer le pronostic vital ou être mortelles.

b Y compris d'origine prérénale, rénale et post-rénale et comprenant des cas de protéinurie, de syndrome néphrotique et de néphrite interstitielle aiguë.

8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU FRÉQUENTS OBSERVÉS AU COURS DES ÉTUDES CLINIQUES

Les effets indésirables du médicament qui suivent ont été rarement signalés (de 0,01 % à moins de 0,1 %) au cours des essais cliniques sur NEXAVAR : allongement de l'intervalle QT, hépatite médicamenteuse^a et syndrome néphrotique.

Autres renseignements sur certains effets indésirables du médicament

Insuffisance cardiaque congestive : Au cours des essais cliniques commandités par la compagnie, une insuffisance cardiaque congestive a été signalée comme effet indésirable chez 1,9 % des patients traités par le sorafenib (n = 2276). Au cours de l'étude 11213 (traitement de l'hypernéphrome), des effets indésirables compatibles avec une insuffisance cardiaque congestive ont été signalés chez 1,7 % des patients traités par le sorafenib et 0,7 % de ceux du groupe placebo. Au cours de l'étude 100554 (traitement du CHC), de tels effets ont été signalés chez 0,99 % des patients traités par le sorafenib et 1,1 % de ceux du groupe placebo.

Hausse de la mortalité observée quand NEXAVAR avait été administré avec les associations carboplatine/paclitaxel et gemcitabine/cisplatine contre le cancer du poumon à cellules squameuses : Au cours de deux essais randomisés et contrôlés par placebo ayant comparé, des points de vue de l'innocuité et de l'efficacité, le sorafenib en association à des doublets de chimiothérapie à base de platine (carboplatine/paclitaxel et, séparément, gemcitabine/cisplatine) à chacun des doublets de chimiothérapie à base de platine seul pour le traitement de première intention des patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules avancé (indication non approuvée), on n'a pas atteint le principal résultat recherché, soit l'amélioration de la survie globale. Les effets indésirables ont en général été semblables à ceux déjà signalés. Toutefois, au cours des deux essais, la mortalité a été plus élevée dans le sous-groupe de patients présentant un carcinome du poumon à cellules squameuses traités par le sorafenib et les doublets de chimiothérapie à base de platine que chez ceux traités par un doublet de chimiothérapie à base de platine seul (paclitaxel/carboplatine : rapport des risques instantanés [RRI] de 1,81 et IC de 95 % de 1,19 à 2,74; gemcitabine/cisplatine : RRI de 1,22 et IC de 95 % de 0,82 à 1,80). La cause exacte de ces constatations n'a pas été cernée.

^a Des cas menaçant le pronostic vital et mortels ont été observés

8.4 RÉSULTATS ANORMAUX AUX ÉPREUVES DE LABORATOIRE : DONNÉES HÉMATOLOGIQUES, DONNÉES BIOCHIMIQUES ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES

Données hématologiques et biochimiques anormales – CHC

Le [Tableau 11](#) présente les données hématologiques et biochimiques anormales signalées chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux traités par NEXAVAR que chez ceux du groupe placebo.

Tableau 11 : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire apparues sous traitement chez ≥ 10 % des patients – étude 100554 (CHC)

	NEXAVAR n = 297		Placebo n = 302	
	Tous les grades %	Grade 3/4 %	Tous les grades %	Grade 3/4 %
Troubles du sang et du système lymphatique				
INR	42	4	34	2
Lymphopénie	47	6	42	6
Neutropénie	11	1	14	< 1
Hémoglobine	59	3	64	3
Plaquettes	46	4	41	< 1
Investigations				
Lipase	40	9	37	9
Amylase	34	2	29	3
Troubles hépatobiliaires				
ALT	69	3	68	8
AST	94	16	91	17
Bilirubine	47	10	45	11
Hypoalbuminémie	59	0	47	0
Phosphatase alcaline	82	6	83	8
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypophosphatémie	35	11	11	3

ALT : alanine-aminotransférase, AST : aspartate-aminotransférase, INR : *International normalized ratio* (rapport international normalisé)

Il y a eu une augmentation de la lipase chez 40 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 37 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de la lipase du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE sont survenues chez 9 % des patients de chaque groupe. Il y a eu une augmentation de l'amylase chez 34 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 29 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'amylase du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE sont survenues chez 2 % des patients traités par NEXAVAR et 3 % de ceux du groupe placebo. Dans de nombreux cas, les augmentations de la lipase et de l'amylase ont été passagères et, dans la majorité des cas, elles n'ont pas entraîné l'interruption du traitement par NEXAVAR. Une pancréatite clinique a été signalée chez 1 des 297 patients traités par NEXAVAR (grade 2 de l'échelle CTCAE).

L'hypophosphatémie a été courante, étant survenue chez 35 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 11 % de ceux du groupe placebo. Une hypophosphatémie du grade 3

de l'échelle CTCAE (1 à 2 mg/dL) est survenue chez 11 % des patients traités par NEXAVAR et 3 % de ceux du groupe placebo. Il y a eu un cas d'hypophosphatémie du grade 4 de l'échelle CTCAE (< 1 mg/dL) dans le groupe placebo. L'étiologie de l'hypophosphatémie associée à NEXAVAR est inconnue.

Les élévations des résultats des tests hépatiques ont été comparables dans les deux groupes de l'étude. Une augmentation de l'AST a été observée chez 94 % des patients traités par NEXAVAR et 91 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'AST du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 16 % des patients traités par NEXAVAR et 17 % de ceux du groupe placebo. Une augmentation de l'ALT a été observée chez 69 % des patients traités par NEXAVAR et 68 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'ALT du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 3 % des patients traités par NEXAVAR et 8 % de ceux du groupe placebo. Une augmentation de la bilirubine a été observée chez 47 % des patients traités par NEXAVAR et 45 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de la bilirubine du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 10 % des patients traités par NEXAVAR et 11 % de ceux du groupe placebo. Une hypoalbuminémie a été observée chez 59 % des patients traités par NEXAVAR et 47 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'hypoalbuminémie du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Des augmentations de la phosphatase alcaline ont été observées chez 82 % des patients traités par NEXAVAR et 83 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de la phosphatase alcaline du grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 6 % des patients traités par NEXAVAR et 8 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'augmentation de la phosphatase alcaline du grade 4 de l'échelle CTCAE dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Des augmentations de l'INR ont été observées chez 42 % des patients traités par NEXAVAR et 34 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'INR du grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 4 % des patients traités par NEXAVAR et 2 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'augmentation de l'INR du grade 4 de l'échelle CTCAE dans ni l'un ni l'autre des groupes.

Une lymphopénie a été observée chez 47 % des patients traités par NEXAVAR et 42 % de ceux du groupe placebo. Une lymphopénie du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 6 % des patients de chaque groupe. Une neutropénie a été observée chez 11 % des patients traités par NEXAVAR et 14 % de ceux du groupe placebo. Une neutropénie du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 1 % des patients de chaque groupe.

Une anémie a été observée chez 59 % des patients traités par NEXAVAR et 64 % de ceux du groupe placebo. Une anémie du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 3 % des patients de chaque groupe.

Une thrombocytopénie a été observée chez 46 % des patients traités par NEXAVAR et 41 % de ceux du groupe placebo. Une thrombocytopénie du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 4 % des patients traités par NEXAVAR et moins de 1 % de ceux du groupe placebo.

Parmi les anomalies des résultats hématologiques qui figurent au [Tableau 11](#) (ci-dessus), certaines ont aussi été signalées comme des effets indésirables. Le taux global de

manifestations hématologiques apparues sous traitement a été de 13 % chez les patients traités par le sorafenib et de 12 % chez ceux du groupe placebo. Parmi ces effets indésirables, 3 % et 2 % ont été signalés comme des effets indésirables graves apparus sous traitement chez les patients traités par le sorafenib et ceux du groupe placebo, respectivement.

Une hypokaliémie a été signalée chez 9,5 % des patients traités par le sorafenib et 5,9 % de ceux du groupe placebo. La plupart des cas d'hypokaliémie étaient de faible grade (grade 1 de l'échelle CTCAE). Une hypokaliémie du grade 3 de l'échelle CTCAE est survenue chez 0,4 % des patients traités par le sorafenib et 0,7 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a pas eu de cas d'hypokaliémie du grade 4.

Des baisses du taux d'hémoglobine ont été signalées comme des effets indésirables apparus sous traitement chez 9 % des patients traités par le sorafenib et 8 % de ceux du groupe placebo. Selon les investigateurs, ces baisses étaient liées au médicament chez 4 % des patients traités par le sorafenib et 2 % de ceux du groupe placebo.

Données hématologiques et biochimiques anormales – CDT

Au début de l'étude sur le CDT, le taux de thyroïdostimuline (TSH) était inférieur à 0,5 mU/L chez 99 % des patients. Le taux de TSH a dépassé 0,5 mU/L chez 41 % des patients traités par NEXAVAR par rapport à 15 % des patients du groupe placebo. Le taux maximal médian de TSH a été de 1,6 mU/L chez les patients chez qui le freinage de la sécrétion thyroïdienne a été altéré pendant la prise de NEXAVAR, le taux de TSH ayant dépassé 4,6 mU/L chez 25 % de ces patients.

Une hypocalcémie a été signalée chez 35,7 % des patients traités par le sorafenib et 11,0 % de ceux du groupe placebo. La plupart des cas d'hypocalcémie étaient de faible grade. Une hypocalcémie du grade 3 de l'échelle CTCAE est survenue chez 6,8 % des patients traités par le sorafenib et 1,9 % de ceux du groupe placebo et une hypocalcémie du grade 4 de l'échelle CTCAE est survenue chez 3,4 % des patients traités par le sorafenib et 1,0 % de ceux du groupe placebo. Le [Tableau 12](#) présente les autres anomalies pertinentes des résultats des épreuves de laboratoire observées au cours de l'étude 14295.

Tableau 12 : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire apparues sous traitement chez les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde au cours de la phase de traitement à double insu de l'étude 14295

Paramètre (% des échantillons analysés)	NEXAVAR N = 207			Placebo N = 209		
	Tous les grades ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a	Tous les grades ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a
Troubles du sang et du système lymphatique						
Anémie	31	< 1	0	23	< 1	0
Thrombocytopénie	18	0	0	10	0	0
Neutropénie	20	< 1	< 1	12	0	0
Leucopénie	32	1	0	18	0	0
Lymphopénie	42	10	< 1	26	5	0

Paramètre (% des échantillons analysés)	NEXAVAR N = 207			Placebo N = 209		
	Tous les grades ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a	Tous les grades ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a
Troubles hépatobiliaires						
Hypoalbuminémie	21	< 1	0	11	0	0
Augmentation de la bilirubine	9	0	0	5	0	0
Augmentation de l'ALT	59	3	1	24	0	0
Augmentation de l'AST	54	1	1	15	0	0
Investigations						
Augmentation de l'amylase	13	2	1	6	0	1
Augmentation de la lipase	11	2	0	3	< 1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypocalcémie	36	7	3	11	2	1
Hyponatrémie	11	3	0	2	< 1	0
Hypokaliémie	18	2	0	2	0	0
Hypophosphatémie ^b	19	13	0	2	1	0

a Version 3.0 de l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

b L'étiologie de l'hypophosphatémie associée à NEXAVAR est inconnue.

Données hématologiques et biochimiques anormales – Hypernéphrome

Des augmentations des taux de lipase et d'amylase ont très souvent été signalées. Au cours de l'étude clinique de base sur le traitement de l'hypernéphrome avancé, des augmentations de la lipase du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE sont survenues chez 12 % des patients traités par le sorafenib par rapport à 7 % de ceux du groupe placebo avant le passage au sorafenib. Des augmentations des taux d'amylase du grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE sont survenues chez 1 % des patients traités par le sorafenib par rapport à 3 % de ceux du groupe placebo avant le passage au sorafenib. Après le passage du placebo au sorafenib, il y a eu des augmentations des taux de lipase et d'amylase du grade 3 ou 4 chez 13 et 3 % des patients traités par le sorafenib, respectivement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Pancréatite](#)).

Avant le passage du placebo au sorafenib, une hypophosphatémie a été observée chez 45 % des patients traités par le sorafenib par rapport à 11 % de ceux du groupe placebo. Après le passage du placebo au sorafenib, une hypophosphatémie est survenue chez 50 % des patients traités par le sorafenib et a été du grade 3 (0,3 à 0,6 mmol/L) dans 19 % des cas. Il n'y a eu aucun cas d'hypophosphatémie du grade 4 (< 0,3 mmol/L).

Une hypokaliémie a été signalée chez 5,4 % des patients traités par le sorafenib et 0,7 % de ceux du groupe placebo. La plupart des cas d'hypokaliémie étaient de faible grade (grade 1 de l'échelle CTCAE). Une hypokaliémie du grade 3 de l'échelle CTCAE est survenue chez 1,1 % des patients traités par le sorafenib et 0,2 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a pas eu de cas d'hypokaliémie du grade 4.

Une lymphopénie du grade 3 ou 4 a été signalée chez 13 % des patients traités par le sorafenib et 7 % de ceux du groupe placebo, une neutropénie du grade 3 ou 4 chez 5 % des patients traités par le sorafenib et 2 % de ceux du groupe placebo, une anémie du grade 3 ou 4 chez 2 % des patients traités par le sorafenib et 4 % de ceux du groupe placebo et une

thrombocytopénie du grade 3 ou 4 chez 1 % des patients traités par le sorafenib et 0 % de ceux du groupe placebo.

Tableau 13 : Anomalies des épreuves de laboratoire apparues sous traitement chez au moins 10 % des patients – étude 11213

Moment de l'analyse	Avant le passage du placebo au sorafenib				Après le passage du placebo au sorafenib	
	Sorafenib, n = 451		Placebo, n = 451		Sorafenib, n = 451	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique						
Lymphopénie	23	13	13	7	27	14
Leucocytes	25	3 ^a	14	< 1	28	3 ^a
Neutropénie	18	5	10	2	19	5
Hémoglobine	44	2	49	3	51	5
Plaquettes	11	1	5	0	13	1
INR	23	5 ^a	22	7	22	1 ^a
Troubles hépatobiliaires						
Hypoalbuminémie	27	< 1 ^a	24	< 1 ^a	35	1 ^a
Phosphatase alcaline	30	< 1 ^a	22	1 ^a	38	1 ^a
ALT	30	< 1 ^a	22	< 1 ^a	35	< 1 ^a
AST	26	< 1 ^a	15	< 1 ^a	32	< 1 ^a
Bilirubine	8	< 1	7	< 1	10	1
Investigations						
Amylase	30	1 ^a	23	3	33	3
Lipase	41	12	30	7	43	13
Créatinine	17	0	18	< 1	19	< 1 ^a
Hyperglycémie ^b	72	3	70	5	76	4
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypophosphatémie	45	13 ^a	11	3 ^a	50	19 ^a
Hyponatrémie	35	6	38	5 ^a	41	7
Hypocalcémie	12	2	8	< 1	18	3
Hyperkaliémie	15	5	11	3	19	7

a Aucune anomalie du grade 4 n'a été signalée.

b Pour l'épreuve de glycémie, l'échantillon de plasma était aléatoire.

8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION

Les effets indésirables du médicament ci-dessous ont été observés depuis l'homologation de NEXAVAR. La déclaration de ces effets étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque^a

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : événements évoquant une maladie pulmonaire interstitielle^a (dont cas de pneumonite, de pneumonite radique, de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie interstitielle et d'inflammation pulmonaire)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, dermatite de rappel de rayonnement, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Lyell^a

Troubles du sang et du système lymphatique : Des cas de dissection artérielle et d'anévrisme artériel (dont rupture) ont été associés à l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase du VEGFR, dont NEXAVAR.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le sorafenib est principalement métabolisé par le foie, subissant un métabolisme oxydatif médié par l'isoenzyme CYP3A4 ainsi qu'une glucuronidation médiée par l'isoenzyme UGT1A9.

Autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc

Il faut dans la mesure du possible éviter d'administrer NEXAVAR avec un autre médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou aux torsades de pointes comprennent les suivants (la classe chimique/pharmacologique est donnée si certains des médicaments qui la composent ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou la survenue de torsades de pointes) : antiarythmiques des classes IA, III et IC; anthracyclines (y compris un traitement antérieur par ces médicaments), inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de l'histone déacétylase, antipsychotiques, antidépresseurs, opioïdes, macrolides, quinolones, antipaludéens, antifongiques azolés, dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

Le traitement par NEXAVAR est à proscrire chez les patients qui prennent des médicaments pouvant perturber l'équilibre électrolytique, notamment les suivants : diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés; laxatifs et liquides de lavement; amphotéricine B, corticostéroïdes à forte dose.

Les listes ci-dessus d'interactions médicamenteuses possibles ne sont pas exhaustives. Il faut consulter des sources de renseignements à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui peuvent allonger l'intervalle QT/QTc ou perturber l'équilibre électrolytique, ainsi que les plus vieux médicaments pour lesquels ces effets viennent d'être démontrés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#) et [10.2 PHARMACODYNAMIE – Allongement de l'intervalle QT](#)).

^a Des cas menaçant le pronostic vital et mortels ont été observés.

9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT-COMPORTEMENT

L'effet du sorafenib sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a pas été établi.

9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Le [Tableau 14](#) se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 14 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	L'effet possible du sorafenib sur la warfarine, substrat de l'isoenzyme CYP2C9, a été évalué chez des patients traités par le sorafenib et des patients recevant un placebo. L'administration concomitante de sorafenib et de warfarine n'a pas modifié le temps de prothrombine/ INR moyen par rapport à l'administration concomitante d'un placebo et de warfarine.	L'INR doit être régulièrement mesuré chez les patients traités par la warfarine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
Docétaxel	EC	Chez des sujets qui avaient interrompu le traitement par le sorafenib (200 mg ou 400 mg deux fois par jour du 2 ^e au 19 ^e jour d'un cycle de 21 jours) depuis trois jours avant de recevoir le docétaxel (75 ou 100 mg/m ² une fois par jour pendant 21 jours), il y a eu une augmentation de 36 à 80 % de l'ASC du docétaxel et de 16 à 32 % de la C _{max} de docétaxel.	La prudence s'impose quand le sorafenib et le docétaxel sont administrés de façon concomitante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Irinotécan	I	Selon des données <i>in vitro</i> , le sorafenib inhibe la glucuronidation par les voies des isoenzymes UGT1A1 ($K_i = 1 \mu\text{M}$) et UGT1A9 ($K_i = 2 \mu\text{M}$). L'administration concomitante de sorafenib et d'irinotécan, dont le métabolite actif SN-38 est lui-même métabolisé par la voie de l'isoenzyme UGT1A1, a produit une augmentation de 67 à 120 % de l'ASC du SN-38. L'exposition systémique aux substrats des isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9 peut être accrue quand ces substrats sont administrés avec le sorafenib.	La prudence s'impose quand le sorafenib est administré avec des composés qui sont principalement métabolisés/éliminés par les isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9 (p. ex. l'irinotécan) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Néomycine	EC	L'administration concomitante de néomycine, antimicrobien qui ne s'administre pas par voie générale et est destiné à l'élimination de la flore gastro-intestinale, entrave le recyclage entérohépatique du sorafenib (voir 10.3 PHARMACOCINÉTIQUE : Métabolisme et élimination), ce qui réduit l'exposition au sorafenib. Chez des volontaires en bonne santé traités pendant cinq jours par la néomycine, la biodisponibilité moyenne du sorafenib a été réduite de 54 %. La portée clinique de ces constatations est inconnue. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés, mais ils sont susceptibles de dépendre de la capacité de ceux-ci de réduire l'activité de la glucuronidase (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	L'administration concomitante de néomycine peut réduire la biodisponibilité du sorafenib (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Légende : EC = essai clinique; I = *in vitro*

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Chez des sujets qui recevaient un traitement à long terme par la rifampicine, l'administration d'une seule dose de sorafenib a réduit de 24 % l'ASC combinée du sorafenib et de son principal métabolite actif. La portée clinique de cette baisse globale de l'exposition au médicament est inconnue. D'autres inducteurs de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. *Hypericum perforatum*, aussi appelé millepertuis commun, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et dexaméthasone) peuvent aussi accroître le métabolisme du sorafenib et donc réduire l'exposition au sorafenib.

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

L'administration de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, une fois par jour pendant sept jours à des volontaires en bonne santé de sexe masculin n'a pas modifié l'ASC moyenne produite par une seule dose infraclinique (50 mg) de sorafenib.

Substrats sélectifs d'isoenzymes du CYP

Des études sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que le sorafenib est un inhibiteur compétitif des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19 *in vitro*. Toutefois, après quatre semaines de traitement par le sorafenib, l'administration concomitante de sorafenib et de midazolam, de dextrométhorphan ou d'oméprazole, qui sont respectivement des substrats des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, n'avait pas modifié l'exposition à ces médicaments, ce qui donne à penser que le sorafenib n'est ni un inducteur, ni un inhibiteur de ces isoenzymes du cytochrome P₄₅₀.

Inhibiteurs de l'isoenzyme UGT1A9

Une étude *in vitro* a révélé qu'un certain nombre de médicaments influent sur la glucuronidation du sorafenib médiée par l'isoenzyme UGT1A9, la CI₅₀ étant inférieure à 100 µM. Ce sont l'atorvastatine (CI₅₀ = 67 µM), le kétoconazole (87 µM), l'acide ménémanique (28 µM), l'erlotinib (69 µM) et l'acide niflumique (1,2 µM). La portée clinique de ces interactions médicamenteuses n'a pas été évaluée.

Association à d'autres antinéoplasiques

NEXAVAR n'est approuvé que pour la monothérapie de l'hypernéphrome et du CHC (voir [1 INDICATIONS](#)).

Des études cliniques ont montré qu'il y avait des interactions entre le sorafenib et divers autres antinéoplasiques, administrés aux doses couramment employées, dont la doxorubicine, l'irinotécan, le docétaxel (voir [Tableau 14](#)), le paclitaxel, la carboplatine, la cisplatine et la capécitabine.

Doxorubicine/irinotécan

L'administration concomitante de sorafenib a produit une augmentation de 21 % de l'ASC de la doxorubicine. L'administration avec l'irinotécan, dont le métabolite actif SN-38 est lui-même métabolisé par la voie de l'isoenzyme UGT1A1, a produit une augmentation de 67 à 120 % de

l'ASC du SN-38 et de 26 à 42 % de l'ASC de l'irinotécan. La portée clinique de ces résultats est inconnue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Paclitaxel/carboplatine

L'administration concomitante de paclitaxel et de carboplatine avec un traitement continu par le sorafenib a produit une augmentation de 47 % de l'exposition au sorafenib, une augmentation de 29 % de l'exposition au paclitaxel et une augmentation de 50 % de l'exposition au 6-OH paclitaxel. La pharmacocinétique de la carboplatine n'a pas été modifiée. On ne connaît pas la portée clinique de l'augmentation de l'exposition au sorafenib et au paclitaxel chez les patients qui reçoivent un traitement continu par le sorafenib avec le paclitaxel et la carboplatine.

Capécitabine

L'administration concomitante de capécitabine et de sorafenib (200 ou 400 mg deux fois par jour, traitement continu) n'a pas significativement modifié l'exposition au sorafenib, mais a augmenté de 15 à 50 % l'exposition à la capécitabine et de 0 à 52 % l'exposition au 5-FU. On ne connaît pas la portée clinique de l'augmentation de l'exposition à la capécitabine et au 5-FU chez les patients traités par le sorafenib.

Études sur l'inhibition enzymatique

Le sorafenib inhibe les isoenzymes CYP2B6 et CYP2C8 *in vitro*, les valeurs K_i étant respectivement de 6 μM et de 1 à 2 μM . Au cours d'une étude clinique, l'administration concomitante de sorafenib avec un substrat de l'isoenzyme CYP2B6 à des patients porteurs de tumeurs solides a produit une diminution de l'exposition au substrat de l'isoenzyme CYP2B6, et une augmentation, plutôt qu'une diminution, de l'exposition au métabolite du substrat produit par l'isoenzyme CYP2B6. Ces données semblent indiquer que le sorafenib pourrait ne pas être un inhibiteur *in vivo* de l'isoenzyme CYP2B6.

De plus, au cours d'une autre étude clinique, l'administration concomitante de sorafenib avec un substrat de l'isoenzyme CYP2C8 a produit une augmentation de l'exposition au substrat de l'isoenzyme CYP2C8 et une augmentation, plutôt qu'une diminution, de l'exposition au métabolite du substrat produit par l'isoenzyme CYP2C8. Ces données semblent indiquer que le sorafenib pourrait ne pas être un inhibiteur *in vivo* de l'isoenzyme CYP2C8.

Études *in vitro* sur l'induction des isoenzymes du CYP

L'activité des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 n'était pas modifiée après le traitement par le sorafenib d'hépatocytes humains en culture, ce qui indique que le sorafenib est peu susceptible d'être un inducteur des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4.

9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

On recommande de prendre le sorafenib sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en gras. Après la prise par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de sorafenib sont atteintes en environ trois heures. Quand le sorafenib est pris avec un repas à teneur modérée en gras, sa biodisponibilité est semblable à celle observée quand il

est pris à jeun. Quand le sorafenib est pris avec un repas riche en gras, sa biodisponibilité est réduite de 29 % par rapport à celle observée quand il est pris à jeun (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies. Le millepertuis commun (un inducteur de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4) pourrait accroître le métabolisme du sorafenib et donc réduire ses concentrations.

9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 MODE D'ACTION

On a montré que le sorafenib inhibait de nombreuses kinases intracellulaires (c-CRAF, BRAF et mutant BRAF) et kinases présentes à la surface des cellules (KIT, FLT-3, RET, RET-PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β). On croit que plusieurs de ces kinases contribuent à la signalisation, à l'angiogenèse et à l'apoptose des cellules tumorales. Le sorafenib a inhibé la prolifération cellulaire dans les lignées cellulaires PLC/PRF/5 et HepG2 du carcinome hépatocellulaire humain, la lignée cellulaire 786-O de l'hypernéphrome et la lignée cellulaire TPC-1 porteuse d'un réarrangement RET/PTC1 du cancer différencié de la thyroïde, ainsi que la croissance tumorale de plusieurs xénogreffes tumorales humaines (lignée cellulaire PLC/PRF/5) chez des souris immunodéprimées. Une réduction de l'angiogenèse tumorale et une augmentation de l'apoptose tumorale ont été observées dans des modèles de xénogreffes de lignées cellulaires du carcinome hépatocellulaire et de l'hypernéphrome humains. De plus, une réduction de la signalisation Raf/MEK/ERK a été observée dans les lignées cellulaires PLC/PRF/5 et HepG2 du carcinome hépatocellulaire humain et la lignée cellulaire TPC-1 du cancer différencié de la thyroïde. On a observé une réduction de l'autophosphorylation du récepteur RET/PTC (réarrangement courant dans le cancer différencié de la thyroïde) dans des cellules NIH/3T3 transfectées avec RET/PTC3.

10.2 PHARMACODYNAMIE

Allongement de l'intervalle QT

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique ouverte et non randomisée, des mesures de l'intervalle QT/QTc ont été faites chez 31 patients cancéreux au départ (avant le traitement) et après le traitement. Après un cycle de traitement de 28 jours par NEXAVAR (400 mg 2 fois par jour), au moment de l'atteinte de la concentration maximale de sorafenib, il y avait un allongement de 19 ± 18 ms de l'intervalle QTcF par rapport au départ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Appareil cardiovasculaire](#) : [Allongement de l'intervalle QT](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hémodynamie

Au cours de la même étude que celle mentionnée ci-dessus, la fréquence cardiaque et la tension artérielle ont été mesurées au départ (avant le traitement) et après le traitement. Après un cycle de traitement (1^{er} jour du cycle 2), au moment de l'atteinte de la concentration maximale de sorafenib, il y avait, par rapport au départ, une augmentation de 12 ± 19 mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus moyenne, une augmentation de 11 ± 12 mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus moyenne et une réduction de 7 ± 11 bpm de la fréquence cardiaque en décubitus moyenne. Le 1^{er} jour du cycle 2, la tension artérielle systolique était de 150 mm Hg ou plus chez 38,5 % des patients et la tension artérielle diastolique, de 90 mm Hg ou plus chez 25,6 % des patients. Après quatre cycles de traitement (1^{er} jour du cycle 5), au moment de l'atteinte de la concentration maximale de sorafenib, il y avait toujours des augmentations semblables à celles ci-dessus des tensions artérielles systoliques et diastoliques en décubitus moyennes, et il y avait une réduction beaucoup moindre de la fréquence cardiaque en décubitus moyenne (soit de 3 ± 7 bpm) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Appareil cardiovasculaire](#) : [Hypertension](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Performance ventriculaire

Au cours de la même étude que celle mentionnée ci-dessus, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été évaluée au moyen de la ventriculographie scintigraphique par la méthode « multigated » au départ et après deux et quatre cycles de 28 jours d'un traitement par NEXAVAR administré à raison de 400 mg 2 fois par jour (1^{er} jour des cycles 3 et 5). Le changement moyen de la FEVG par rapport au départ était de $-0,83 \pm 8,58$ % (N = 31) le 1^{er} jour du cycle 3 et de $-1,22 \pm 7,75$ % (N = 24) le 1^{er} jour du cycle 5. La réduction de la FEVG par rapport au départ était de 10 % ou plus chez quatre patients sur 31 (12,9 %) le 1^{er} jour du cycle 3 et chez un patient sur 24 (4,2 %) le 1^{er} jour du cycle 5. La FEVG était inférieure à 50 % chez un patient après le cycle 1 et un patient après le cycle 5 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Appareil cardiovasculaire](#) : [Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

10.3 PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption et distribution

Après l'administration des comprimés de sorafenib par voie orale, la biodisponibilité relative moyenne est de 38 à 49 % de celle d'une solution buvable.

Après l'administration de sorafenib par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en environ trois heures. Quand le sorafenib est administré avec un repas à teneur modérée en gras (30 % de gras; 700 calories), la biodisponibilité est semblable à celle obtenue quand il est administré à jeun. L'administration de sorafenib avec un repas riche en gras (50 % de gras; 900 calories) réduit de 29 % la biodisponibilité du sorafenib par rapport à l'administration à jeun.

La C_{max} et l'ASC moyennes n'augmentent plus de façon proportionnelle à la dose quand le sorafenib est administré par voie orale à raison de plus de 400 mg deux fois par jour.

L'administration de doses multiples de sorafenib pendant sept jours a produit une accumulation de 2,5 à 7 fois plus élevée que celle produite par l'administration d'une seule dose. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de sorafenib est atteint en sept jours, le rapport entre les concentrations moyennes maximum et minimum étant inférieur à 2. *In vitro*, la liaison du sorafenib aux protéines plasmatiques humaines est de 99,5 %.

On a évalué, à l'état d'équilibre, l'exposition (ASC) au sorafenib administré à raison de 400 mg 2 fois par jour chez des patients atteints de CDT, d'hypernéphrome ou de CHC. L'exposition moyenne la plus élevée a été observée chez les patients atteints de CDT, celle-ci ayant été environ 70 % plus élevée que chez les patients atteints d'hypernéphrome ou de CHC. L'exposition a beaucoup varié pour tous les types de tumeurs. La portée clinique et la raison de l'augmentation de l'ASC chez les patients atteints de CDT sont inconnues.

Métabolisme et élimination

Le sorafenib est principalement métabolisé par le foie, subissant un métabolisme oxydatif médié par l'isoenzyme CYP3A4 ainsi qu'une glucuronidation médiée par l'isoenzyme UGT1A9. Les formes conjuguées du sorafenib peuvent être scindées dans le tube digestif par l'activité des glucuronidases bactériennes, ce qui permet la réabsorption de la forme non conjuguée du médicament. L'administration concomitante de néomycine entrave ce processus, ce qui réduit de 54 % la biodisponibilité moyenne du sorafenib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, une fois par jour pendant sept jours à des volontaires en bonne santé de sexe masculin n'a pas modifié l'ASC moyenne produite par une seule dose de 50 mg de sorafenib. Après quatre semaines de traitement par le sorafenib, l'administration concomitante de sorafenib et de midazolam, de dextrométhorphan ou d'oméprazole, qui sont respectivement des substrats des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, n'a pas modifié l'exposition à ces médicaments. L'effet possible du sorafenib sur un substrat de l'isoenzyme CYP2C9 a été évalué chez des patients recevant le sorafenib ou un placebo en association à la warfarine. Les changements moyens par rapport au départ du temps de prothrombine/INR chez les patients atteints d'hypernéphrome n'ont pas été plus grands chez les patients traités par le sorafenib que chez ceux du groupe placebo, ce qui donne à penser que le sorafenib pourrait ne pas être un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Pharmacocinétique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans le plasma, le sorafenib représente environ 70 à 85 % des analytes circulants à l'état d'équilibre. Huit métabolites du sorafenib ont été identifiés et cinq d'entre eux ont été retrouvés dans le plasma. Le principal métabolite circulant du sorafenib dans le plasma, la pyridine N-oxyde, a une activité *in vitro* semblable à celle du sorafenib et représente environ 9 à 16 % des analytes circulants à l'état d'équilibre (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Pharmacocinétique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg de sorafenib en solution, 96 % de la dose a été récupérée en 14 jours, 77 % de la dose ayant été retrouvée dans les fèces et 19 % ayant été retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites glucuronidés. Du sorafenib sous

forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine.

La demi-vie d'élimination du sorafenib est d'environ 25 à 48 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans)

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Selon des analyses des données, il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction de l'âge du patient.

Sexe

Selon des analyses des données sur la pharmacocinétique et l'innocuité dans des sous-groupes d'hommes et de femmes, il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction du sexe du patient.

Origine ethnique

Il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes pour ce qui est de la pharmacocinétique entre les patients blancs et asiatiques.

Insuffisance hépatique

Le sorafenib est principalement éliminé par le foie. Au cours d'une étude de phase II menée auprès de patients souffrant de carcinome des cellules hépatiques, l'ASC₍₀₋₈₎ et la C_{max} ont respectivement été 36 % et 54 % plus élevées en présence d'une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh (n = 6) qu'en présence d'une insuffisance hépatique de la classe A de Child-Pugh (n = 14) chez les sujets recevant NEXAVAR à raison de 400 mg deux fois par jour (voir [Tableau 15](#) ci-dessous). La pharmacocinétique du sorafenib chez des patients présentant un carcinome autre que des cellules hépatiques et une insuffisance hépatique de la classe A ou B de Child-Pugh a été semblable à la pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé. La pharmacocinétique du sorafenib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques en présence d'une insuffisance hépatique des classes A ou B de Child-Pugh – étude 10874 (phase II)

	Classe A de Child-Pugh (n = 14)		Classe B de Child-Pugh (n = 6)		Rapport (A/B)
ASC ₍₀₋₈₎ , mg*h/L (CV [%])	23,3	(36,7)	31,6	(71,2)	1,36
C _{max} , mg/L (CV [%])	4,4	(32,6)	6,8	(67,8)	1,54

Insuffisance rénale

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique, la pharmacocinétique du sorafenib a été évaluée après l'administration d'une seule dose de 400 mg à des sujets dont la fonction rénale était normale et à des sujets présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à < 50 mL/min) ou grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) n'exigeant pas de dialyse. Il n'y a pas eu de lien entre l'exposition au sorafenib et la fonction rénale. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'exigeant pas de dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Ranger à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C), dans un endroit sec. Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur le flacon et les plaquettes alvéolées.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Il faut demander à un pharmacien comment jeter les médicaments dont on n'a plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives de manipulation particulières pour NEXAVAR.

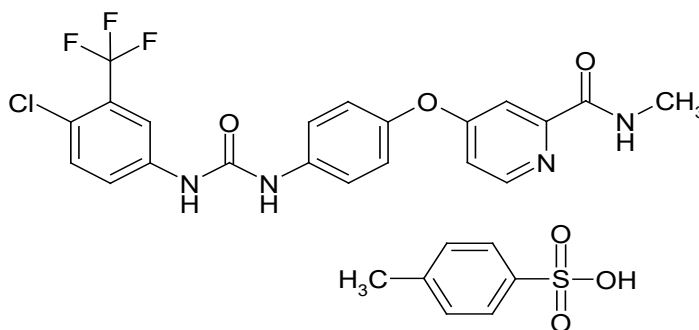
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance Pharmaceutique

Dénomination commune :	tosylate de sorafenib
Nom chimique :	4-(4-(3-[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-ureido)phénoxy)-N2-méthylpyridine-2-carboxamide 4-méthylbenzènesulfonate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \times C_7H_8O_3S$; 637,0 g/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	<p>Le sorafenib est présenté sous forme de sel de tosylate. C'est un solide d'un blanc jaunâtre ou brunâtre.</p> <p>Le tosylate de sorafenib est pratiquement insoluble en milieu aqueux, légèrement soluble dans l'éthanol et soluble dans le polyéthylène glycol (PEG) 400.</p>
--------------------------------------	---

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité cliniques de NEXAVAR ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteints d'hypermélanome localement avancé/métastatique et des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde (CDT).

14.1 ÉTUDES CLINIQUES PAR INDICATION

Carcinome hépatocellulaire

Étude 100554

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude 100554 est un essai de phase III international, multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo et randomisé mené auprès de 602 patients atteints de carcinome hépatocellulaire. La survie globale (SG) et le délai de progression symptomatique (DPS) étaient les deux principaux critères d'évaluation de cette étude et le délai de progression était un critère d'évaluation secondaire.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables dans le groupe traité par NEXAVAR et le groupe placebo pour ce qui est de l'âge, du sexe, de la race, de l'indice de performance, de l'étiologie (dont hépatite B, hépatite C et hépatopathie alcoolique), du stade selon la classification TNM (sorafenib et placebo : stade I : < 1 % et < 1 %; stade II : 10,4 % et 8,3 %; stade III : 37,8 % et 43,6 %; et stade IV : 50,8 % et 46,9 %), de la présence d'envahissement vasculaire macroscopique (36 % et 41 %) et de dissémination extra-hépatique de la tumeur (53 % et 50 %), du stade selon la classification BCLC (stade B : 18,1 % et 16,8 %; stade C : 81,6 % et 83,2 %; et stade D : < 1 % et 0 %) et de la fonction hépatique (classe A de Child-Pugh : 95 % et 98 %; classe B de Child-Pugh : 5 % et 2 %). Un seul patient présentant une insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh a été traité au cours de cette étude. L'inscription de sujets présentant une insuffisance hépatique de la classe B ou C de Child-Pugh constituait une violation du protocole. Les traitements antérieurs comprenaient la résection chirurgicale (19,1 % et 20,5 %), les traitements locorégionaux (dont ablation percutanée par radiofréquence, injection percutanée d'éthanol et chimioembolisation artérielle : 38,8 % et 40,6 %), la radiothérapie (4,3 % et 5,0 %) et le traitement systémique (3,0 % et 5,0 %).

Résultats de l'étude

On a mis un terme à l'étude après qu'une analyse provisoire prévue de la SG ait montré que le seuil d'efficacité prédéfini avait été dépassé. Les résultats définitifs de cette analyse ont montré que NEXAVAR avait un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo pour ce qui est de la SG (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,69; $p = 0,00058$; voir [Tableau 16](#) et [Figure 1](#)). Cet avantage a été observé dans presque tous les sous-groupes analysés. Pour ce qui est des facteurs de stratification prédéfinis (indice de performance ECOG, présence ou absence d'envahissement vasculaire macroscopique et/ou de dissémination extra-hépatique de la tumeur et région), le rapport des risques instantanés a systématiquement favorisé NEXAVAR par rapport au placebo. Le délai de progression (DP) tumorale (selon une évaluation radiologique indépendante) a été significativement plus long chez les patients traités par NEXAVAR (RRI : 0,58; $p = 0,000007$; voir [Tableau 16](#)). L'analyse de l'autre principal critère d'évaluation, soit le DPS, n'a pas fait ressortir de différence statistiquement significative. L'efficacité et l'innocuité n'ont pu être évaluées chez les sujets de l'étude qui présentaient une insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh, faute de données suffisantes ($n = 20$).

Tableau 16 : Données de l'étude 100554 sur l'efficacité contre le carcinome hépatocellulaire

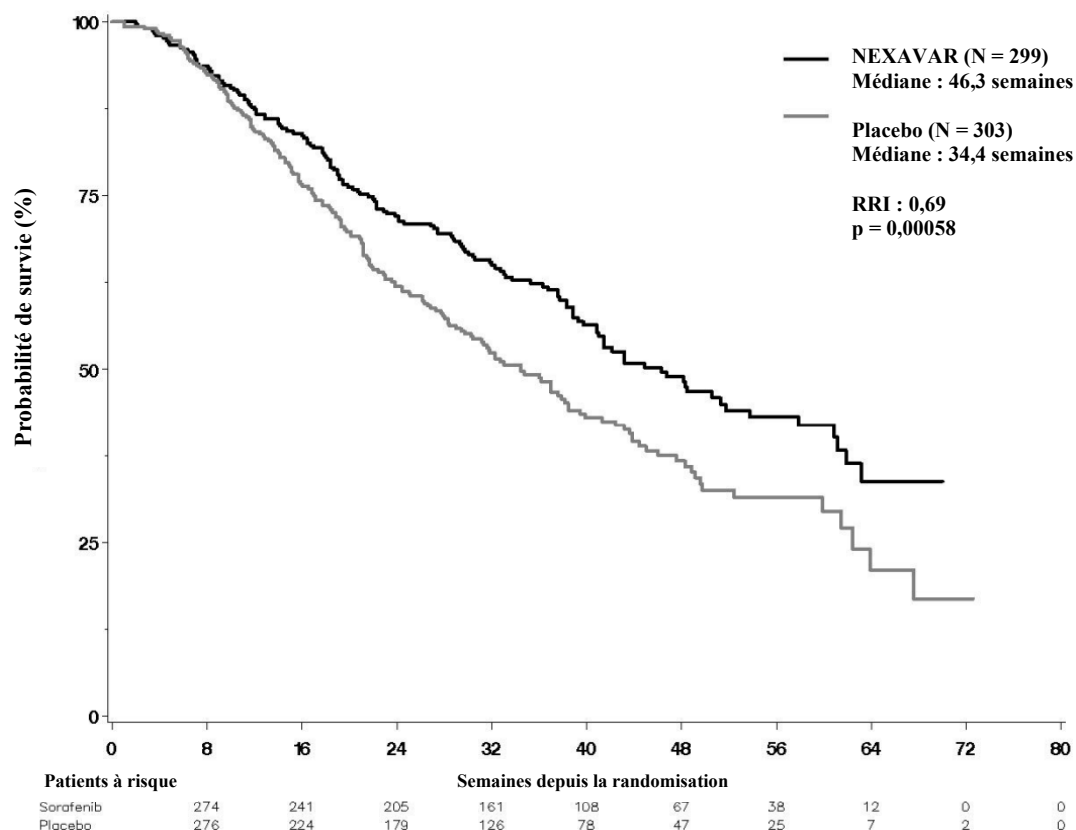
Paramètre	NEXAVAR (n = 299)	Placebo (n = 303)	Valeur p	RRI (IC de 95 %)
Survie globale (SG) (médiane, en semaines [IC de 95 %])	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058 ^a	0,69 (0,55, 0,87)
Délai de progression (DP) (médiane, en semaines [IC de 95 %]) ^b	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)
Délai de progression symptomatique (DPS) (médiane, en mois [IC de 95 %])	4,1 (3,5, 4,8)	4,9 (4,2, 6,3)	0,77	1,08 (0,88, 1,31)

IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés (NEXAVAR par rapport au placebo)

a résultat statistiquement significatif parce que la valeur p était inférieure à 0,0077, valeur seuil de O'Brien-Fleming précisée au préalable pour l'interruption de l'étude

b évaluation radiologique indépendante

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale au cours de l'étude 100554, population en intention de traiter



Hypernéphrome

Étude 11213

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude 11213 est un essai multicentrique de phase III, à double insu, international, randomisé et en contrôle parallèle mené auprès de patients souffrant d'hypernéphrome (à cellules claires) avancé. Pour être admissibles, les sujets devaient avoir déjà reçu un traitement systémique contre l'hypernéphrome avancé qui n'avait pas empêché la progression de la maladie, être à risque intermédiaire ou faible selon les critères pronostiques du MSKCC, avoir un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, et ne pas présenter de métastases cérébrales. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir de façon continue 400 mg de sorafenib deux fois par jour (n = 451) ou un placebo (n = 452).

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie globale (SG). Les autres critères d'évaluation étaient la survie sans progression (SSP), les meilleurs taux globaux de réponse tumorale objective, le taux de maîtrise de la maladie (proportion des sujets chez qui la réponse était complète ou partielle ou la maladie était stable pendant au moins 28 jours après qu'on ait pour la première fois constaté cette réponse) et les changements de la qualité de vie appliquée à la santé (QVAS). Une analyse structurée de la SSP, deux analyses provisoires structurées de la SG et une analyse finale de la SG étaient prévues. L'analyse finale de la SG devait être effectuée une fois environ 540 événements observés.

La SG dans le groupe traité par le sorafenib a été comparée à celle dans le groupe placebo au moyen d'un test de Mantel-Haenzel bilatéral (valeur alpha = 0,04) stratifié en fonction du pays et du risque selon le score pronostique du MSKCC. On considérait comme une amélioration cliniquement significative une prolongation de 33,3 % de la SG.

Une analyse provisoire de la SSP était prévue après la survenue de 363 événements (progression ou décès); le groupe traité par le sorafenib et le groupe placebo ont été comparés au moyen d'un test de Mantel-Haenzel bilatéral (valeur alpha = 0,01) stratifié en fonction du pays et du risque selon le score pronostique du MSKCC.

Comme l'analyse prévue de la SSP a démontré que la durée de la SSP était deux fois plus longue chez les sujets traités par le sorafenib (résultat statistiquement significatif), on a recommandé, après consultation du comité de gestion des données, du comité directeur et des organismes de réglementation, que l'aveugle soit levé. En raison de cette modification du protocole, on a permis aux sujets du groupe placebo de passer au sorafenib et modifié le plan de l'analyse statistique de la SG. Pour maintenir un taux global de résultats faussement positifs (valeur alpha) de 0,05, conformément au plan original, on a partagé de façon prospective la valeur alpha entre les analyses finales de la SG (alpha bilatéral de 0,04) et de la SSP (alpha bilatéral de 0,01). Ce plan modifié reconnaissait que le passage du placebo au sorafenib pouvait produire une distorsion des données sur la SG.

Le [Tableau 17](#) résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des sujets de l'étude. Au départ, les deux groupes étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques des patients. Le délai médian entre le

diagnostic initial d'hypernéphrome et la randomisation était de 1,6 année dans le groupe traité par NEXAVAR et de 1,9 année dans le groupe placebo. L'âge médian des patients était de 59 ans (écart : 19 à 86 ans). Environ la moitié des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients faisaient partie du groupe à faible risque selon le score pronostique de Motzer.

Tableau 17 : Données démographiques et caractéristiques de la maladie – étude 11213

Caractéristiques	NEXAVAR (n = 451)		Placebo (n = 452)	
	n	(%)	n	(%)
Sexe				
Hommes	315	(70)	340	(75)
Femmes	136	(30)	112	(25)
Race				
Blanche	334	(74)	332	(73)
Noire/asiatique/hispanique/autre	15	(3)	18	(4)
Non donnée ^a	102	(23)	102	(23)
Groupe d'âge				
< 65 ans	305	(68)	329	(73)
≥ 65 ans	146	(32)	123	(27)
Indice de performance ECOG au départ				
0	219	(48)	210	(47)
1	223	(49)	236	(52)
2	7	(2)	4	(1)
Non donné	2	(< 1)	2	(< 1)
Risque selon le score pronostique de Motzer/MSKCC				
Faible	233	(52)	228	(50)
Intermédiaire	217	(48)	223	(49)
Traitement antérieur de métastases				
Oui ^b	373	(83)	362	(80)
Non	78	(17)	90	(20)
Traitement antérieur par l'IL-2 et/ou l'interféron				
Oui ^b	374	(83)	368	(81)
Non	77	(17)	84	(19)

a La race n'a pas été notée chez les 204 patients inscrits en France en raison de règlements locaux.

b Y compris les patients chez qui le but du traitement n'était pas donné, ce qui fait que leur retrait ne peut être évalué.

Résultats de l'étude

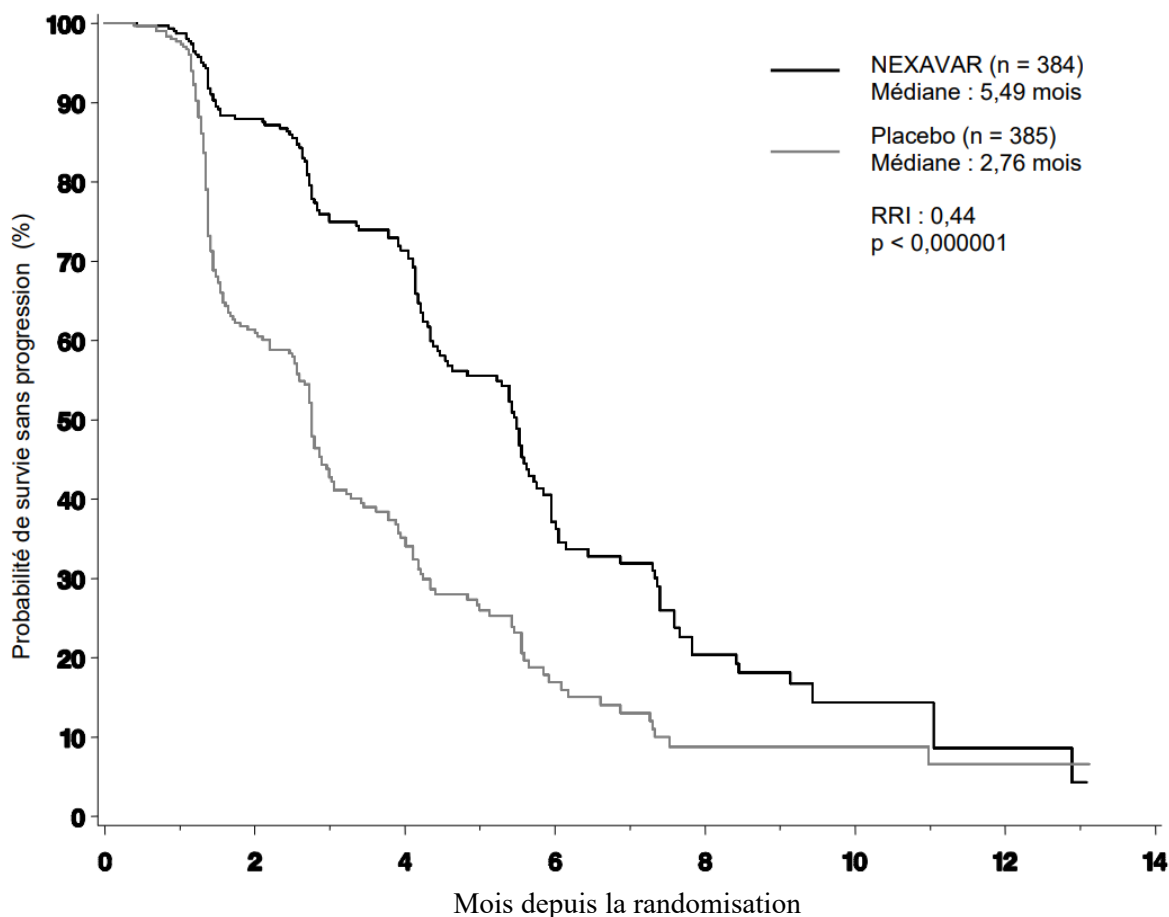
Les données sur l'efficacité issues de cette étude sont présentées au [Tableau 18](#). La durée médiane de la SSP chez les patients traités par NEXAVAR (167 jours) a été deux fois plus longue que chez les patients du groupe placebo (84 jours), ce qui représente une réduction de 56 % du risque de progression chez les patients traités par le sorafenib par rapport à ceux du groupe placebo.

Tableau 18 : Données sur l'efficacité (SSP et rapport des risques instantanés) issues de l'étude 11213

	Placebo (n = 385)	NEXAVAR (n = 384)
SSP médiane (jours)	84	167
Intervalle de confiance de 95 % pour la médiane	(78, 91)	(139, 174)
Rapport des risques instantanés (sorafenib/placebo)	0,44 (p < 0,000001)	
Intervalle de confiance de 95 % pour le rapport des risques instantanés	(0,35, 0,55)	

La SSP dans la population en intention de traiter a été déterminée par une évaluation radiologique indépendante à l'insu fondée sur les critères RECIST. La [Figure 2](#) donne les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression – étude 11213

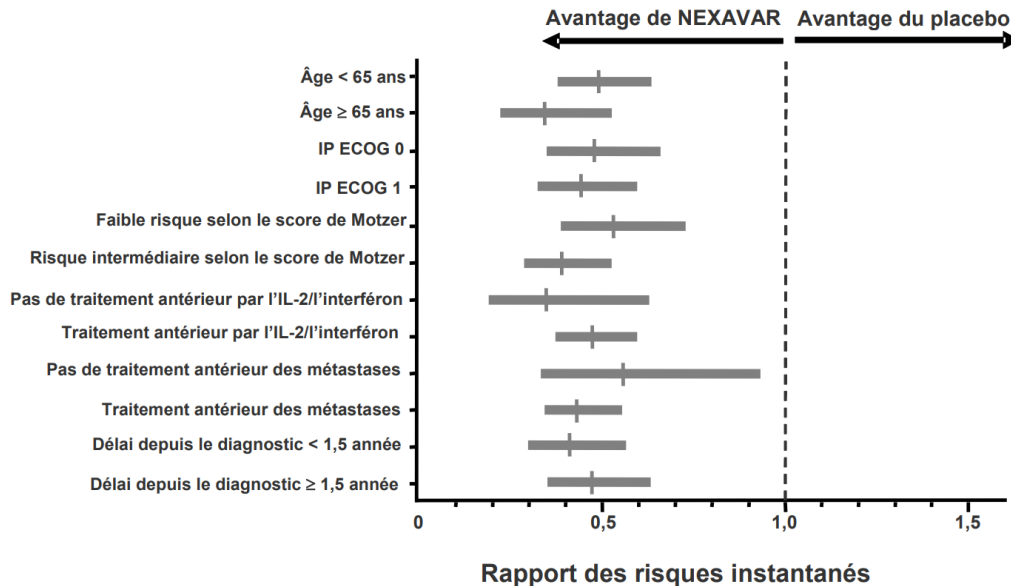


Le RRI (rapport des risques instantanés) est issu d'un modèle de régression de Cox dont les covariables étaient le risque selon le score pronostique de Motzer/MSKCC et le pays. La valeur p est issue d'un test de Mantel-Haenzel bilatéral stratifié en fonction du risque selon le score pronostique de Motzer/MSKCC et du pays.

Une série de sous-groupes de patients a été examinée au moyen d'analyses exploratoires à une variable de la SSP. Les résultats sont présentés à la [Figure 3](#). L'effet du sorafenib sur la SSP a été

semblable dans ces sous-groupes, y compris chez les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement par l'IL-2 ou l'interféron (n = 137), chez qui la SSP médiane a été de 172 jours avec NEXAVAR par rapport à 85 jours avec le placebo.

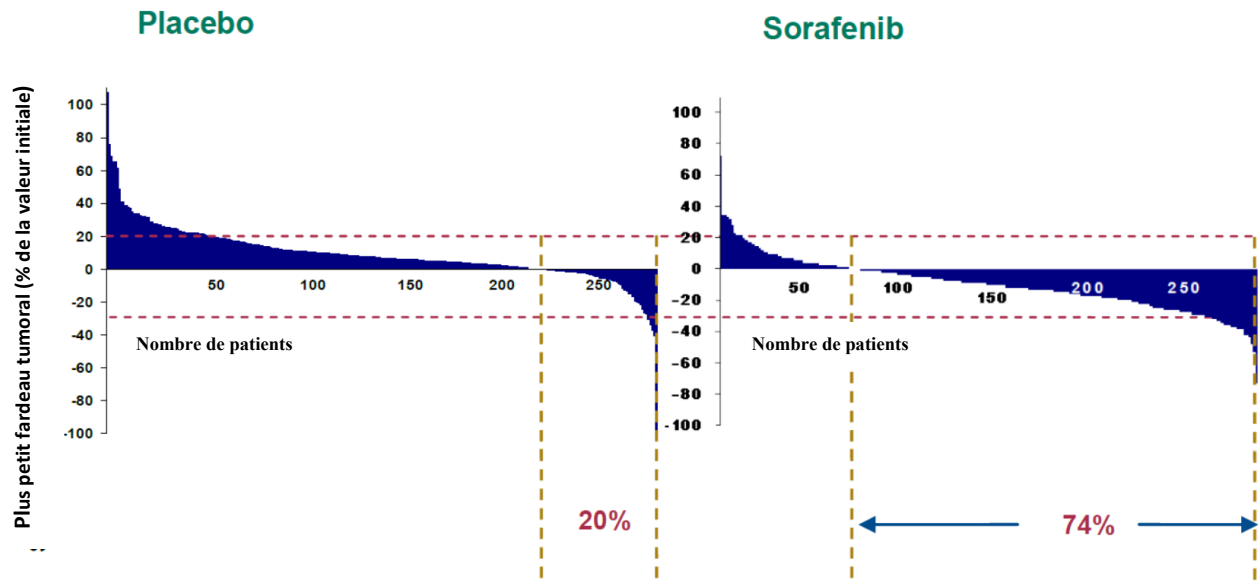
Figure 3 : Survie sans progression dans des sous-groupes de patients (rapport des risques instantanés et IC de 95 % pour NEXAVAR par rapport au placebo) – étude 11213



La réponse tumorale a été déterminée par une évaluation radiologique indépendante fondée sur les critères RECIST. La réponse a été la meilleure (maladie stable ou meilleure réponse) chez 80 % (268/335) des patients traités par NEXAVAR par rapport à 55 % (186/337) de ceux du groupe placebo. Globalement, il y a eu une réponse partielle confirmée chez 7 (2 %) des patients traités par le sorafenib et 0 (0 %) des patients du groupe placebo et une stabilisation de la maladie chez 261 (78 %) des patients traités par le sorafenib et 186 (55 %) des patients du groupe placebo.

Globalement, on disposait pour 293 patients traités par NEXAVAR et 281 patients du groupe placebo d'au moins une évaluation radiographique de la tumeur effectuée après le début de l'étude et qui pouvait faire l'objet d'une évaluation indépendante. La régression tumorale avait tendance à être plus marquée (selon les mesures des lésions cibles) chez les patients traités par NEXAVAR (voir [Figure 4](#)) : il y avait une certaine régression tumorale chez 74 % des patients traités par le sorafenib par rapport à 20 % de ceux du groupe placebo.

Figure 4 : Plus petit fardeau tumoral par patient selon une analyse indépendante des tomographies des lésions cibles au cours de l'étude 11213



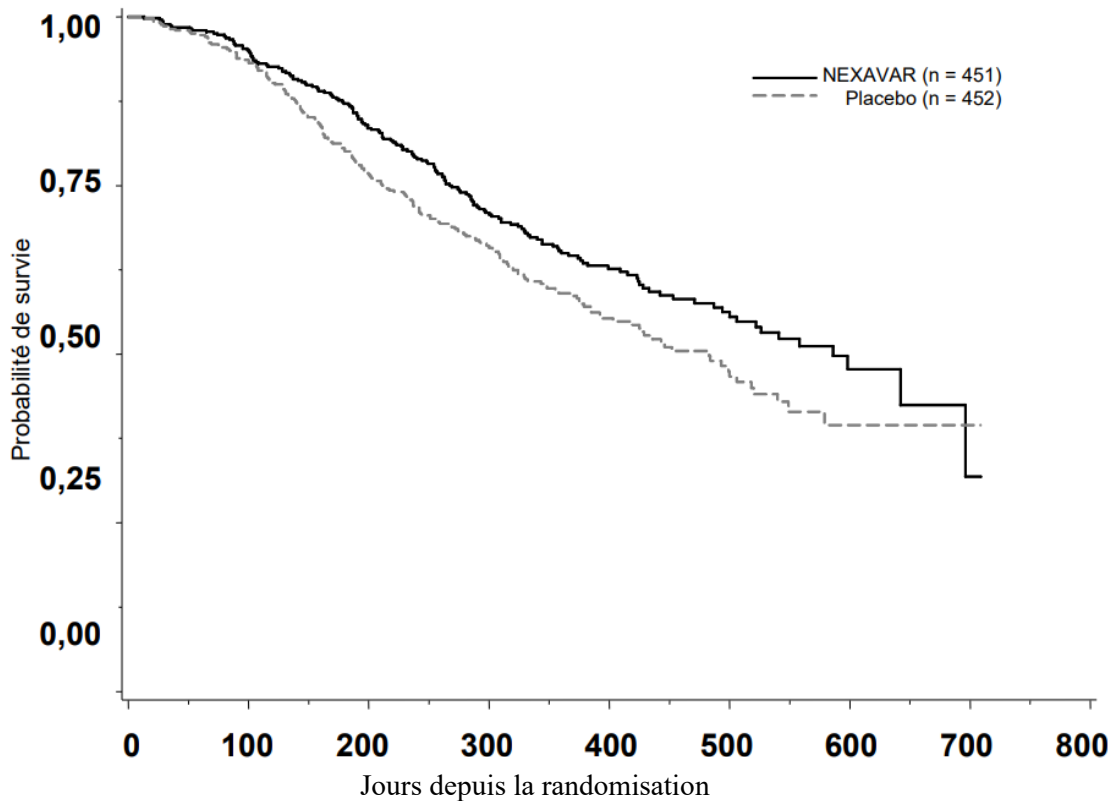
Plus petit fardeau tumoral par rapport au départ selon les lésions cibles chez les patients, chacun étant représenté par une barre dans le graphique. Les barres qui sont en position positive de l'axe des Y représentent les patients chez qui il y a eu une croissance des lésions cibles tandis que celles qui sont en position négative représentent les patients chez qui il y a eu une régression des lésions cibles.

Les lignes tiretées supérieure et inférieure représentent les critères RECIST pour la progression de la maladie (augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus longs diamètres des lésions cibles) et la réponse partielle (réduction d'au moins 30 % de la somme des plus longs diamètres des lésions cibles), respectivement.

Au moment de la première analyse provisoire de la survie, fondée sur 220 décès, la SG était plus longue dans le groupe traité par NEXAVAR que dans le groupe placebo, le rapport des risques instantanés (NEXAVAR par rapport au placebo) ayant été de 0,72. Les différences entre les deux groupes n'étaient pas statistiquement significatives en raison de la nature provisoire des données.

Au moment de la seconde analyse provisoire prévue, fondée sur 367 décès, la durée de la survie était plus longue dans le groupe traité par NEXAVAR (171 décès dans le groupe traité par NEXAVAR et 196 décès dans le groupe placebo), le rapport des risques instantanés ayant été de 0,77. Le seuil de signification statistique précisé au préalable n'a pas été atteint. Cette analyse portait notamment sur 200 patients du groupe placebo qui étaient passés au traitement par NEXAVAR. La [Figure 5](#) présente les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale établies à ce moment. Comme le montre la [Figure 5](#), les deux courbes (NEXAVAR et placebo) se croisent au jour 696 en raison d'un décès dans le groupe traité par NEXAVAR. Comme seulement six patients à risque étaient évaluables (quatre traités par NEXAVAR et deux recevant le placebo) à ce moment, les différences quant à la durée de la survie ne sont pas concluantes.

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale (deuxième analyse provisoire)

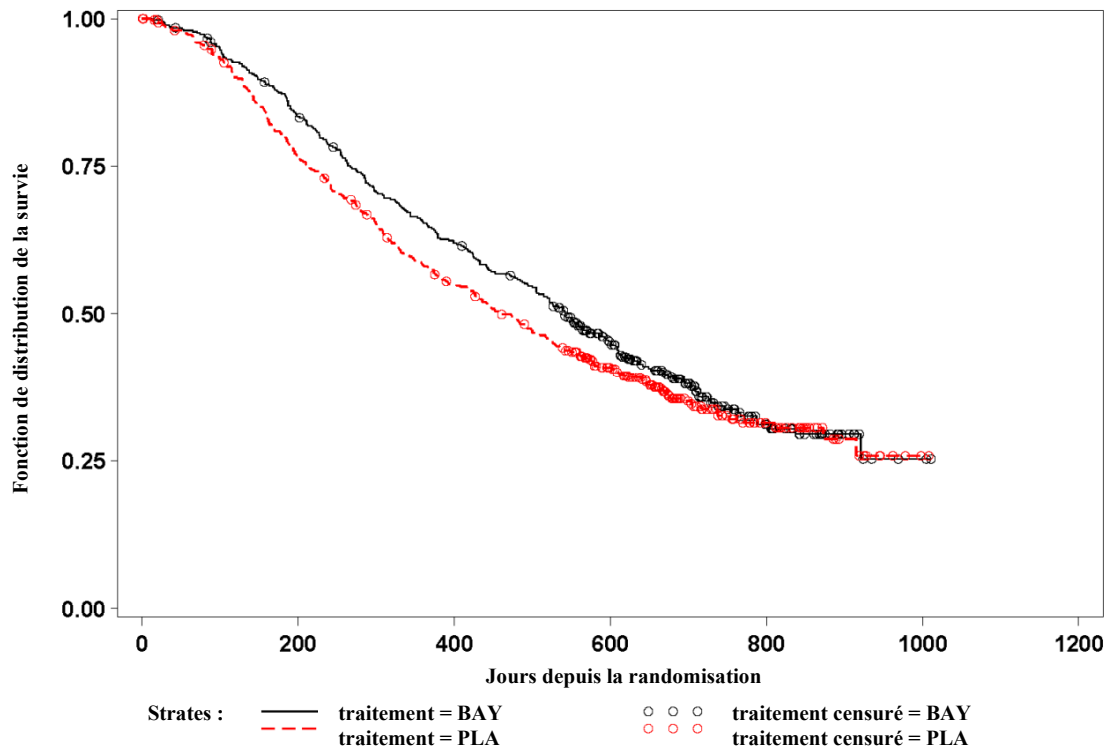


Patients à risque

NEXAVAR	422	366	248	146	80	24	3
Placebo	408	333	228	122	60	13	2

L'analyse finale de la SG a notamment porté sur 216 patients (48 %) qui faisaient au départ partie du groupe placebo et qui étaient passés à NEXAVAR. Chez les patients qui faisaient au départ partie du groupe placebo, le traitement par NEXAVAR a représenté 61 % de l'exposition totale au traitement. La base de données finale (après le passage à NEXAVAR) fait état de 561 décès; la durée médiane de la SG a été de 15,2 mois chez les patients du groupe placebo (dont ceux qui étaient passés au traitement par le sorafenib) et de 17,8 mois chez les patients traités par le sorafenib. Le rapport des risques instantanés a été de 0,88 (valeur p nominale = 0,146; IC de 95 % : 0,74, 1,04). Le seuil de signification statistique précisé au préalable n'a pas été atteint pour l'analyse finale de la SG. La [Figure 6](#) présente la courbe de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG.

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Un des objectifs secondaires de l'étude 11213 était de comparer le sorafenib au placebo du point de vue de leur effet sur la qualité de vie et les symptômes liés à la maladie chez les sujets souffrant d'hypernéphrome. Le sorafenib n'a pas entraîné de détérioration globale des symptômes spécifiques du cancer du rein (échelle FKSI-10) ni de la qualité de vie appliquée à la santé par rapport au placebo (voir [Tableau 19](#) et [Tableau 20](#), ci-dessous).

L'échelle FKSI-10 (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-10*) est composée des dix premiers items de l'échelle FKSI-15 (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15*). L'échelle FKSI-10 a été validée et ses propriétés psychométriques, dont une cohérence interne et une fiabilité élevées, sont comparables à celles de l'échelle FKSI-15. Les items des échelles FKSI sont cotés sur une échelle de type Likert de cinq points, allant de 0 (pas du tout) à 4 (énormément). Le score total de l'échelle FKSI-10 va de 0 (tous les symptômes évalués sont très marqués) à 40 (absence de tous les symptômes évalués). Plus le score est élevé, moins il y a de symptômes. On considère comme cliniquement significatif un changement de trois ou quatre points et plus du score de l'échelle FKSI-10.

Le [Tableau 19](#) présente la moyenne des moindres carrés des scores totaux de l'échelle FKSI-10 pour les patients de l'étude 11213 traités par le sorafenib et ceux du groupe placebo, globalement et à chacun des cinq cycles. Il n'y a pas eu de différence numérique ni statistique quant au score total moyen de l'échelle FKSI-10 entre les patients du groupe placebo (27,20) et ceux traités par le sorafenib (27,19) au cours des cinq premiers cycles de traitement ($p = 0,98$).

Tableau 19 : Comparaison de la moyenne des moindres carrés des scores totaux de l'échelle FKSI-10 pendant les cinq premiers cycles : sorafenib et placebo (n = 851)

	Score de l'échelle FKSI-10	
	Placebo (n = 426)	Sorafenib (n = 425)
Globalement ^a	27,20 (0,23) ^b	27,19 (0,23)
Cycle 2, jour 1	27,78 (0,22)	27,77 (0,23)
Cycle 3, jour 1	27,28 (0,23)	27,27 (0,22)
Cycle 4, jour 1	26,78 (0,26)	26,77 (0,25)
Cycle 5, jour 1	26,28 (0,31)	26,27 (0,30)

a Les moyennes des moindres carrés du traitement pendant les cinq premiers cycles ont été calculées à partir des moyennes de la durée totale du traitement et des scores de l'échelle FKSI-10 au départ.

b Les chiffres entre parenthèses sont les écarts types des moindres carrés.

Le questionnaire FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) comporte 27 items et est rempli par le patient. C'est un questionnaire multidimensionnel validé qui a été mis au point pour la mesure des aspects généraux de la qualité de vie appliquée à la santé (QVAS) chez les patients qui présentent un cancer quelconque. Le questionnaire FACT-G comporte quatre domaines : bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel et bien-être fonctionnel. Le score total du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G va de 0 à 28, la QVAS étant d'autant meilleure que le score est élevé, et un changement de trois ou quatre points et plus étant défini comme cliniquement significatif.

Le [Tableau 20](#) présente la moyenne des moindres carrés des scores du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G pour les patients de l'étude 11213 traités par le sorafenib et ceux du groupe placebo, globalement et à chacun des cinq cycles. Il n'y a pas eu de différence significative quant au score moyen du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G entre les patients du groupe placebo (20,70) et ceux traités par le sorafenib (20,65) au cours des cinq premiers cycles de traitement ($p = 0,83$).

Tableau 20 : Comparaison de la moyenne des moindres carrés des scores du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G pendant les cinq premiers cycles : sorafenib et placebo (n = 851)

	Score du domaine du bien-être physique	
	Placebo (n = 426)	Sorafenib (n = 425)
Globalement ^a	20,65 (0,17) ^b	20,70 (0,17)
Cycle 2, jour 1	21,16 (0,19)	21,21 (0,17)
Cycle 3, jour 1	20,72 (0,19)	20,77 (0,17)
Cycle 4, jour 1	20,28 (0,22)	20,33 (0,19)
Cycle 5, jour 1	19,84 (0,26)	19,89 (0,24)

a Les moyennes des moindres carrés du traitement pendant les cinq premiers cycles ont été calculées à partir des moyennes de la durée totale du traitement et des scores du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G.

b Les chiffres entre parenthèses sont les écarts types des moindres carrés.

Étude 100391

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude 100391 était un essai randomisé avec retrait de sujets mené auprès de patients présentant diverses tumeurs malignes métastatiques. Le principal critère d'évaluation était la proportion des patients sans progression après 24 semaines. Tous les patients ont reçu le

sorafenib pendant les 12 premières semaines. L'évaluation radiologique a été refaite à la 12^e semaine : les patients chez qui la mesure bidimensionnelle de la tumeur avait changé de moins de 25 % par rapport au départ ont été répartis au hasard pour recevoir NEXAVAR ou un placebo pendant 12 autres semaines. Les patients du groupe placebo pouvaient passer à un traitement ouvert par le sorafenib si la maladie progressait. Les patients chez qui il y avait une régression tumorale de 25 % ou plus continuaient de recevoir le sorafenib, et les patients chez qui il y avait une croissance tumorale de 25 % ou plus cessaient le traitement.

Résultats de l'étude

Deux cent deux patients atteints d'hypernéphrome ont été inscrits à l'étude 100391, y compris des patients qui n'avaient jamais été traités et des patients chez qui l'histologie révélait un carcinome autre qu'à cellules claires. Après les 12 premières semaines de l'étude, 79 patients atteints d'hypernéphrome ont continué de recevoir un traitement ouvert par le sorafenib. Au bout de 24 semaines, la proportion des patients sans progression parmi les 65 patients atteints d'hypernéphrome était significativement plus élevée ($p = 0,0077$) dans le groupe traité par NEXAVAR (16 patients sur 32 [50,0 %]) que dans le groupe placebo (6 patients sur 33 [18,2 %]). Chez les patients atteints d'hypernéphrome qui avaient été traités par NEXAVAR, la durée médiane de la SSP était significativement plus longue (163 jours) que chez les patients du groupe placebo (41 jours; $p = 0,0001$; rapport des risques instantanés : 0,29).

Cancer différencié de la thyroïde

Étude 14295

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude 14295 est un essai de phase III international, multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 417 patients atteints de cancer différencié de la thyroïde en progression localement avancé ou métastatique qui était résistant à l'iode radioactif.

La survie sans progression (SSP) était le principal critère d'évaluation de l'essai. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale (SG), le délai de progression (DP), le taux de maîtrise de la maladie (TMM), le taux de réponse tumorale (TRT) et la durée de la réponse (DR). Après la progression, les patients pouvaient recevoir un traitement ouvert par NEXAVAR. Le traitement concomitant par l'iode radioactif n'était pas permis.

Les patients étaient inscrits à l'étude si leur maladie avait progressé dans les 14 mois précédents et s'ils étaient atteints de CDT résistant à l'iode radioactif (IRA). Le CDT était qualifié de résistant à l'IRA en présence d'une lésion ne captant pas l'IRA selon la scintigraphie à l'IRA, ou :

- chez les patients chez qui il y avait une certaine captation de l'iode, qui avaient reçu un traitement par l'IRA au cours des 16 derniers mois et chez qui la ou les lésions cibles avaient progressé malgré le traitement par l'IRA ou

- chez les patients chez qui il y avait une certaine captation de l'iode, qui avaient reçu plusieurs traitements par l'IRA, dont le dernier traitement par l'IRA remontait à plus de 16 mois et dont la maladie avait progressé après deux traitements par l'IRA administrés à moins de 16 mois d'intervalle ou
- chez toute personne ayant reçu des traitements par l'IRA et chez qui la dose cumulative d'IRA était d'au moins 600 mCi.

Au départ, les deux groupes étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques des patients (voir [Tableau 21](#)). Il y avait des métastases dans les poumons, les ganglions lymphatiques et les os chez respectivement 86 %, 51 % et 27 % des patients. Presque tous les patients avaient subi une thyroïdectomie (99,5 %) et avaient reçu une dose cumulative de radioactivité d'environ 400 mCi. Selon l'examen histologique central, les principaux diagnostics étaient les suivants : cancer papillaire (56,8 %), cancer folliculaire (25,4 %) et cancer peu différencié (9,6 %).

Tableau 21 : Données démographiques et caractéristiques au départ (étude 41295, EAI)

Caractéristique	Sorafenib N = 207	Placebo N = 210
Sexe (n, [%])		
Hommes	104 (50,2 %)	95 (45,2 %)
Femmes	103 (49,8 %)	115 (54,8 %)
Âge (années) au moment de l'inscription		
Médiane (écart)	63,0 (24 à 82)	63,0 (30 à 87)
Indice de performance ECOG		
0	130 (62,8 %)	129 (61,4 %)
1	69 (33,3 %)	74 (35,2 %)
2	7 (3,4 %)	6 (2,9 %)

La durée médiane du traitement au cours de la phase de traitement à double insu a été de 46 semaines (écart de 0,3 à 135 semaines) chez les patients recevant NEXAVAR et de 28 semaines (écart de 1,7 à 132 semaines) chez les patients recevant le placebo.

L'ensemble d'analyse intégral était composé de 207 patients randomisés pour recevoir NEXAVAR à raison de 400 mg deux fois par jour et de 210 patients randomisés pour recevoir le placebo. La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge (< 60 ans versus ≥ 60 ans) et de la région géographique (Amérique du Nord, Europe et Asie). La SSP a été déterminée par une évaluation radiologique indépendante à l'insu fondée sur la version 1.0 des critères RECIST modifiés pour comprendre la progression clinique des lésions osseuses selon la nécessité de la radiothérapie externe.

Résultats de l'étude

La durée médiane de la SSP a été de 329 jours (10,8 mois) dans le groupe traité par NEXAVAR et de 175 jours (5,8 mois) dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,587; intervalle de confiance [IC] de 95 % : 0,454 à 0,758; valeur p bilatérale < 0,0001) (voir [Tableau 22](#) et [Figure 7](#)).

L'effet de NEXAVAR sur la SSP a été le même dans tous les sous-groupes, soit ceux formés en fonction de la région géographique, de l'âge (plus de 60 ans et moins de 60 ans), du sexe, du sous-type histologique, du fardeau tumoral et de la présence ou de l'absence de métastases osseuses.

Il n'y avait pas de différence statistique quant à la survie globale entre les groupes de traitement (RRI de 0,80 IC de 95 %; 0,54, 1,19, valeur p bilatérale de 0,2762; [Tableau 22](#)); la SG médiane n'a été atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes. Cent cinquante patients (71,4 %) randomisés pour recevoir le placebo et 55 patients (26,6 %) randomisés pour recevoir NEXAVAR ont reçu un traitement ouvert par NEXAVAR.

Tableau 22 : Données de l'étude 14295 sur l'efficacité contre le cancer différencié de la thyroïde

Paramètre	NEXAVAR (EAI, N = 207)	Placebo (EAI, N = 210)	Valeur p ^c	RRI (IC de 95 %)
Survie sans progression (SSP) (médiane, en mois [IC de 95 %]) ^a EAI, N = 417	10,8 (9,1, 12,9)	5,8 (5,3, 7,8)	< 0,0001	0,59 (0,45, 0,76)
Survie globale (SG)	EI	EI	0,2762	0,80 (0,54, 1,19)
Délai de progression (DP) (médiane, en mois [IC de 95 %]) ^a EAI	11,1 (9,3, 14,8)	5,8 (5,3, 7,8)	< 0,0001	0,56 (0,43, 0,72)
Taux de réponse (IC de 95 %) ^b	12 % (7,6 %, 16,8 %)	0,5 % (0,01 %, 2,7 %)	< 0,0001	--
Durée médiane de la réponse, en mois (IC de 95 %)	10,2 (7,4, 16,6)	EI	--	--

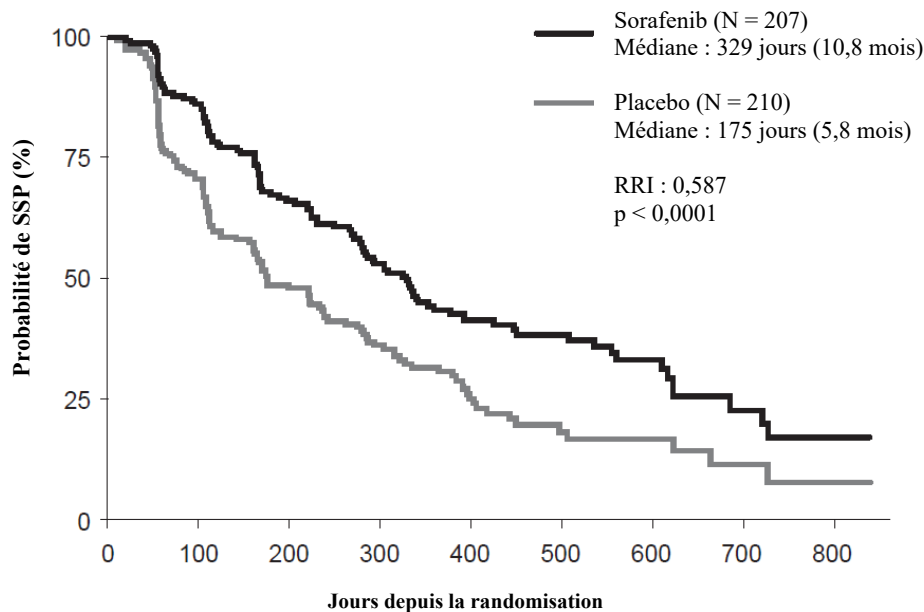
EAI = ensemble d'analyse intégral; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés (NEXAVAR par rapport au placebo); EI = estimation impossible

a Évaluation radiologique indépendante

b La réponse était partielle dans tous les cas.

c Valeur p bilatérale

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression au cours de l'étude 14295, ensemble d'analyse intégral



Patients à risque

Sorafenib	207	157	110	81	49	33	18	8	3
Placebo	210	133	76	47	25	12	8	3	2

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une seule dose et de doses multiples

La dose unique la plus élevée de sorafenib, soit 1460 mg/kg, administrée par voie orale à des rats et des souris, n'a pas produit de signes de toxicité. Chez le chien, une dose unique de sorafenib de 1000 mg/kg administrée par voie orale a été bien tolérée, le seul signe de toxicité ayant été le vomissement.

L'administration quotidienne de sorafenib à court terme a été relativement bien tolérée chez les animaux. Une toxicité cumulative était manifeste après l'administration prolongée (jusqu'à 6 mois chez le rat, jusqu'à 3 mois chez la souris et jusqu'à 12 mois chez le chien), la dose seuil d'apparition de lésions importantes diminuant avec la durée de l'exposition. Les signes cliniques remarquables de toxicité chez les chiens ont été réactions cutanées et diarrhée sanglante. Les modifications hématologiques ont été modérées, les analyses biologiques sanguines ayant surtout révélé des signes de toxicité hépatique. L'histopathologie a mis en évidence des processus de dégénération et de régénération/réparation dans de nombreux systèmes organiques, dont le foie, les reins, le système lymphoréticulaire/hématopoïétique, le

tractus gastro-intestinal, le pancréas, les glandes surrénales, les organes reproducteurs, la peau, les dents et les os. La majorité des lésions morphologiques étaient entièrement réversibles ou avaient au moins tendance à guérir.

La dose maximale tolérable à long terme, selon la survie, a été de 2,5 mg/kg/jour (15 mg/m²/jour, ASC_{0-24 h} d'environ 34 mg·h/L) chez le rat, de 100 mg/kg/jour (300 mg/m²/jour, ASC_{0-24 h} d'environ 147 mg·h/L) chez la souris et de 30 mg/kg/jour (600 mg/m²/jour, ASC_{0-24 h} d'environ 22 mg·h/L) chez le chien.

Chez les animaux, des effets toxiques importants ont été observés à des doses et aux concentrations plasmatiques correspondantes de sorafenib qui étaient dans l'écart de celles produites chez les cancéreux par la dose recommandée de sorafenib de 400 mg 2 fois par jour, ou inférieures à celles-ci.

Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction

Aucune étude n'a été menée sur la cancérogénicité du sorafenib.

Des effets génotoxiques ont été observés avec le sorafenib dans un test *in vitro* du pouvoir clastogène (aberrations chromosomiques) sur des cellules de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois) en présence d'activation métabolique. Un des produits intermédiaires de la fabrication, qui est aussi présent dans la substance médicamenteuse finale (< 0,15 %), a eu des effets mutagènes dans un test *in vitro* sur cellules bactériennes (test d'Ames). Le sorafenib n'a pas été génotoxique dans le test d'Ames (la substance contenait 0,34 % du produit intermédiaire) ni dans un test du micronoyau de souris *in vivo*.

Les résultats d'études sur la toxicité de doses multiples indiquent que le sorafenib pourrait altérer la performance de reproduction et la fertilité, divers effets ayant été observés dans les organes reproducteurs des mâles et des femelles. Au cours d'études sur la toxicité pour le développement menées chez des rates et des lapines, la dose sans effet indésirable observé a été de 0,2 mg/kg/jour chez les rates et de 1 mg/kg/jour chez les lapines. La toxicité embryofœtale et la tératogénicité étaient manifestes au palier de dose suivant évalué, soit de 1 mg/kg/jour par voie orale chez les rates et de 3 mg/kg/jour par voie orale chez les lapines.

Toxicité chez les jeunes animaux

Selon les résultats d'études sur la toxicité de doses multiples chez les animaux, le sorafenib pourrait poser un risque chez les enfants et les adolescents, soit avoir des effets sur la structure et la composition des os et des dents.

Études spéciales de toxicologie

Des évaluations toxicologiques du principal métabolite chez l'humain (M-2) et des impuretés dans la substance médicamenteuse ont indiqué qu'ils ne contribuaient pas de façon significative au profil toxicologique global ni à l'évaluation globale du risque.

PHARMACOLOGIE

Le sorafenib est un inhibiteur de kinases multiples qui réduit la prolifération cellulaire de certaines lignées cellulaires tumorales *in vitro*.

Le sorafenib inhibe la croissance tumorale en présence du carcinome rénal murin (RENCA) et d'une vaste gamme de xénogreffes tumorales humaines (786-O, HCT-116, NCI-H460, MiaPaCa-2, SK-OV-3, DLD-1, A549, CAKI-1, LOX, NCI-H23, MDA-MB-231, COLO-235, HT-29, MV4;11, PLC-PRF-5, BxPC3, UACC-62 et PC3) chez la souris athymique et réduit aussi l'angiogenèse tumorale. Le sorafenib inhibe l'activité de cibles présentes dans la cellule tumorale (CRAF, BRAF, mutation V600E de BRAF, KIT et FLT-3) et dans les vaisseaux sanguins tumoraux (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, tandis que KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β sont des récepteurs tyrosine kinase. La mutation de BRAF a été associée au mélanome, KIT a été associé aux tumeurs stromales gastro-intestinales et FLT-3 a été associé à la leucémie aiguë myéloblastique. En résumé, le sorafenib est un inhibiteur des RAK kinases et des récepteurs du VEGF qui a un double mode d'action : il agit sur la prolifération des cellules tumorales et sur l'angiogenèse tumorale.

Pharmacologie de l'innocuité

Un vaste programme d'études sur la pharmacologie de l'innocuité a été mené sur le sorafenib. Les fonctions cardiaque et respiratoire ont été évaluées chez des chiens anesthésiés (au moyen de déhydrobenzpéridol, de fentanyl et d'oxyde de diazote) après l'administration par voie intraduodénale de doses uniques de 10, 30 ou 60 mg/kg (N = 3/dose). La C_{max} moyenne n'était que de 2,84 mg/L après l'administration de 60 mg/kg (C_{max} inférieure à celle produite chez l'humain par la dose thérapeutique à l'état d'équilibre). Les doses de sorafenib de 30 et 60 mg/kg ont réduit la fréquence cardiaque. Toutefois, les effets possibles sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres de l'ECG du principal métabolite chez l'humain, soit M-2 (qui est absent chez le chien), n'ont pas été examinés au cours de ces études.

Les effets possibles sur la diurèse, les paramètres pharmacologiques sanguins, la glycémie, la fonction du SNC et le tractus gastro-intestinal ont été étudiés chez des rats après l'administration de doses uniques par voie orale. Selon les résultats, le sorafenib ne produit pas d'effets indésirables pertinents.

Les effets du sorafenib sur les canaux potassiques hERG ont été étudiés sur des cellules d'ovaire de hamster chinois transfectées de façon stable avec l'ADNc des canaux hERG (N = 3 à 12/traitement). Le pourcentage d'inhibition moyen du courant hERG a été de 11 % à une concentration de 1 μ M, de 19 % à une concentration de 3 μ M et de 37 % à une concentration de 10 μ M (concentrations nominales de sorafenib), par rapport à 0 % pour l'excipient.

Les effets du sorafenib sur le potentiel d'action ont été évalués à partir de fibres cardiaques de Purkinje de lapin isolées (N = 4 ou 5/traitement). L'augmentation moyenne de la durée du potentiel d'action à une repolarisation de 90 % a été de 14,0 ms à une concentration de 0,1 μ M, de 17,6 ms à une concentration de 10 μ M et de 28,8 ms à une concentration de 20 μ M.

(concentrations nominales de sorafenib), par rapport à 0 ms pour l'excipient. Il y a eu une réduction proportionnelle à la dose du plateau du potentiel d'action.

Pharmacocinétique

La liaison du sorafenib aux protéines a été élevée et liée à l'espèce. La fraction non liée aux protéines plasmatiques (f_u) a été d'environ 0,5 % chez la souris, le rat et l'humain, 0,9 % chez le chien et 2,0 % chez le lapin. On a constaté que l'albumine était une importante protéine fixatrice dans le plasma humain.

Des études *in vitro* sur des hépatocytes humains en culture ont indiqué que le sorafenib n'avait pas de pouvoir inducteur sur des isoformes majeurs du CYP. L'effet inhibiteur du sorafenib sur divers isoformes du CYP et d'UGT a été étudié dans des microsomes hépatiques humains *in vitro*. Le sorafenib inhibe la glucuronidation par la voie des isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9. L'exposition systémique aux substrats des isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9 peut être accrue quand ces substrats sont administrés avec le sorafenib. Seuls de légers effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 ont été observés, les valeurs de K_i ayant été de 17 μ M, 22 μ M, et 29 μ M, respectivement. Le sorafenib inhibe les isoenzymes CYP2B6 et CYP2C8 *in vitro*, les valeurs K_i étant respectivement de 6 et de 1 à 2 μ M. L'exposition systémique aux substrats des isoenzymes CYP2B6 et CYP2C8 peut être accrue quand ces substrats sont administrés avec le sorafenib. Le sorafenib est un inhibiteur compétitif de l'isoenzyme CYP2C9, la valeur K_i étant de 7 à 8 μ M.

Chez des rates, le sorafenib marqué au ^{14}C et/ou ses métabolites radio-marqués ont traversé la barrière placentaire dans une mesure faible ou modérée. La radioactivité était distribuée de façon homogène dans la plupart des organes et tissus des fœtus. L'exposition des organes et tissus chez les fœtus n'a pas dépassé celle des organes et tissus correspondants chez les mères, sauf pour ce qui est du cerveau des fœtus, dont l'exposition a été 2,3 fois supérieure à celle du cerveau des mères. Après l'administration par voie orale de tosylate de sorafenib marqué au ^{14}C , une quantité remarquable de la radioactivité a été retrouvée dans le lait de rates en lactation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **NEXAVAR**[®]

comprimés de sorafenib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **NEXAVAR** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **NEXAVAR** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par ce médicament ne doit être prescrit et géré que par un professionnel de la santé qui a l'expérience de l'administration d'anticancéreux.

Vous pourriez présenter les effets secondaires graves suivants quand vous prenez NEXAVAR :

- hypertension. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous souffrez d'hypertension et de ses complications. Les complications de l'hypertension peuvent comprendre la séparation des couches de la paroi des artères (dissection artérielle). Le traitement par NEXAVAR peut entraîner d'autres problèmes de pression sanguine.
- troubles hémorragiques mortels ou menaçant le pronostic vital. Ces troubles comprennent l'hémorragie gastro-intestinale (de l'intestin) et de l'appareil respiratoire (des poumons). Si vous présentez des troubles hémorragiques, adressez-vous à votre professionnel de la santé, car le traitement par NEXAVAR pourrait accroître le risque d'hémorragie.
- crise cardiaque. La crise cardiaque peut être mortelle ou menacer le pronostic vital.
- perforation de la paroi intestinale qui peut être mortelle ou menacer le pronostic vital.
- lésions hépatiques mortelles ou menaçant le pronostic vital. Si vous présentez des problèmes de foie, adressez-vous à votre professionnel de la santé, car le traitement par NEXAVAR pourrait entraîner d'autres problèmes de foie.

Pourquoi utilise-t-on NEXAVAR?

NEXAVAR est utilisé chez les adultes pour traiter :

- le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) qui ne peut être retiré par chirurgie
- le cancer avancé du rein (hypernéphrome). NEXAVAR doit être utilisé quand le traitement standard n'a pas été utile ou n'est pas jugé approprié
- le cancer de la thyroïde (cancer différencié de la thyroïde) chez les patients qui ne répondent plus au traitement par l'iode radioactif.

Comment NEXAVAR agit-il?

NEXAVAR est un inhibiteur de kinases multiples qui :

- ralentit la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses

- stoppe le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs.

Quels sont les ingrédients de NEXAVAR?

Ingrédient médicamenteux : tosylate de sorafenib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyl cellulose, laurylsulfate sodique, macrogol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

NEXAVAR se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé (pelliculé) à 200 mg

N'utilisez pas NEXAVAR dans les cas suivants :

Vous êtes allergique au tosylate de sorafenib ou à tout autre ingrédient de NEXAVAR.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir NEXAVAR, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- Vous devez subir une chirurgie ou une intervention dentaire ou avez été opéré récemment. NEXAVAR peut altérer la cicatrisation des plaies. Si vous devez subir une chirurgie, on cessera habituellement le traitement par NEXAVAR. Votre professionnel de la santé décidera quand recommencer le traitement par NEXAVAR.
- Vous avez des problèmes rénaux (en plus du cancer).
- Vous avez des antécédents personnels d'évanouissements.
- Vous souffrez de cancer de la thyroïde. Votre glande thyroïde pourrait devenir hypoactive ou hyperactive pendant le traitement par NEXAVAR. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pour mesurer vos taux de calcium et d'hormones thyroïdiennes.

Autres mises en garde

Anomalie de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT) :

- NEXAVAR peut altérer le système électrique du cœur. L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner une torsade de pointes, trouble qui menace le pronostic vital. Si elle n'est pas traitée, la torsade de pointes peut entraîner la mort subite.
- Votre professionnel de la santé effectuera un électrocardiogramme (ECG) pour évaluer votre trouble cardiaque.
- Le risque de torsade de pointes est accru par les facteurs ci-dessous. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous :
 - êtes une femme
 - avez 65 ans ou plus
 - présentez un allongement de l'intervalle QT/QTc ou avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc
 - avez des antécédents familiaux de mort subite cardiaque après l'âge de 50 ans
 - avez des antécédents personnels de problèmes cardiaques (soit battements de cœur irréguliers)

- présentez un déséquilibre des électrolytes (p. ex. faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang) ou un trouble qui pourrait causer un déséquilibre des électrolytes (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation)
- avez des antécédents personnels de troubles cérébraux soudains (p. ex. accident vasculaire cérébral, hémorragie, traumatisme)
- présentez une carence en nutriments ou un diabète
- avez des lésions des nerfs.
- Contactez sans tarder votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'un problème possible du rythme cardiaque. Pour en savoir davantage, consultez *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NEXAVAR*, ci-dessous.

Examens de santé et analyses : Votre professionnel de la santé vous examinera régulièrement pendant le traitement par NEXAVAR pour surveiller votre état de santé.

- Il prendra votre pression sanguine.
- Il effectuera un électrocardiogramme (ECG) pour évaluer votre fonction cardiaque.
- Il fera des analyses sanguines pour vérifier la santé de votre foie, de votre cœur, de votre glande thyroïde et de votre sang.

Grossesse, contraception et allaitement :

- Vous devez éviter de concevoir pendant le traitement par NEXAVAR, car le médicament peut porter atteinte à l'enfant à naître.
- S'il se peut que vous conceviez pendant le traitement par NEXAVAR, utilisez une méthode de contraception très efficace jusqu'à deux semaines après la prise de la dernière dose du médicament.
- Si vous tombez ou pensez être tombée enceinte pendant le traitement par NEXAVAR, informez-en sans tarder votre professionnel de la santé.
- On ignore si NEXAVAR passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant le traitement par NEXAVAR. Demandez à votre professionnel de la santé quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement.

Fertilité : Le traitement par NEXAVAR peut réduire les chances de conception tant chez les hommes que chez les femmes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec NEXAVAR :

- les antibiotiques, tels que la rifampicine (ROFACT[®], RIFADIN[®]) et la néomycine
- le millepertuis commun, une herbe médicinale contre la dépression
- la phénytoïne (DILANTIN[®]), la carbamazépine (TEGRETOL[®]), la dexaméthasone (MAXIDEX[®]) et le phénobarbital (BELLERGERAL SPACETABS[®]), des médicaments contre l'épilepsie et d'autres maladies

- la warfarine (COUMADIN®), un anticoagulant utilisé pour prévenir la formation de caillots. Si vous prenez la warfarine, vous pourriez être plus susceptible de présenter une hémorragie pendant le traitement par NEXAVAR.
- les médicaments contre le cancer, tels que la doxorubicine (ADRIAMYCIN PFS®, CAELYX®, MYOCET®), le docétaxel (TAXOTERE®), l'irinotécan (CAMPTOSAR®), le paclitaxel (TAXOL®), la carboplatine, la capécitabine (XELODA®) et la cisplatine
- les médicaments pour le traitement des perturbations du rythme cardiaque
- les antidépresseurs
- les antipsychotiques
- les analgésiques
- les médicaments pour le traitement de la nausée et des vomissements
- les diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination d'eau).

Comment NEXAVAR s'administre-t-il?

- Prenez le médicament conformément aux directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.
- Prenez les comprimés avec un verre d'eau.
- Prenez NEXAVAR sans nourriture ou avec un repas à teneur faible ou modérée en gras.
- Prenez NEXAVAR à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle chez l'adulte

Prenez deux comprimés à 200 mg deux fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de NEXAVAR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NEXAVAR?

Lorsque vous prenez ou recevez NEXAVAR, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- resserrement soudain et irrépressible d'un muscle
- acné
- essoufflement

- altération du goût
- constipation
- déshydratation
- dépression
- diarrhée (selles fréquentes et/ou trop liquides)
- troubles de l'érection (impuissance)
- mal de cœur – nausées et/ou vomissements
- faiblesse ou fatigue
- maladie pseudogrippale
- rougeur du visage
- chute des cheveux
- brûlures d'estomac
- indigestion
- peau enflammée, sèche ou squameuse et desquamation
- inflammation ou sécheresse de la bouche, douleur de la langue
- inflammation (enflure/rougeur) à la base des cheveux
- perte d'appétit
- douleur (y compris douleur buccale, douleur abdominale, mal de tête, douleur musculaire et douleur osseuse)
- écoulement nasal persistant
- éruptions cutanées, y compris urticaire, rougeur de la peau ou démangeaisons
- maux d'estomac
- voix rauque, modifications de la voix
- perte de poids

NEXAVAR peut causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement pour connaître l'effet de NEXAVAR sur votre sang, votre cœur, votre glande thyroïde et votre foie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction main-pied (réaction cutanée) : Paume des mains ou plante des pieds rouge, douloureuse et enflée, et présence de cloques		✓	
Saignement (hémorragie) : saignement de la bouche, du nez, de l'estomac, de l'intestin ou du rectum, sang dans les selles, les poumons ou la trachée, crachats sanglants, saignement du lit des ongles et pétéchies (ampoules de sang)			✓
Augmentation de la pression sanguine		✓	
Fièvre		✓	
Infection : fièvre, frissons, symptômes pseudo-grippaux		✓	
FRÉQUENT			
Neuropathie (troubles nerveux) : Engourdissement, picotements ou douleur des mains et des pieds	✓		
Difficulté à avaler	✓		
Infection/inflammation de la vésicule biliaire et/ou des canaux biliaires : douleur abdominale intense, nausées, vomissements		✓	
Insuffisance rénale : réduction du volume des urines, sang dans les urines, enflure des chevilles, diminution de l'appétit			✓
Cancer de la peau : changements de l'aspect de la peau ou excroissances de la peau		✓	
Glande thyroïde hypoactive (hypothyroïdie) : fatigue, prise de poids, constipation, sensation d'avoir plus froid que d'habitude, chute des cheveux, dépression		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réduction de l'apport sanguin au cœur (angine de poitrine) : douleur, oppression ou gêne thoracique soudaine, sensation d'évanouissement, sentiment d'anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées ou sudation abondante soudaine		✓	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Crise cardiaque (douleur thoracique intense, essoufflement, sueurs froides, etc.)		✓	
PEU FRÉQUENT			
Eczéma : sécheresse et rougeur de la peau ou démangeaisons	✓		
Multiples éruptions cutanées		✓	
Inflammation des poumons : troubles de la respiration, essoufflement, toux, fatigue		✓	
RARE			
Inflammation du foie : malaise général, fièvre, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons de tout le corps, coloration jaune de la peau ou des yeux, selles claires, urines foncées		✓	
Augmentation de l'activité thyroïdienne : nervosité, battements de cœur rapides, anxiété, transpiration et perte de poids		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Grave trouble de la peau : éruptions cutanées, desquamation et plaies des muqueuses (p. ex. de la bouche et des parties génitales)		✓	
Inflammation de la peau d'une partie du corps ayant déjà été exposée au rayonnement : rougeur, ampoules ou boutons, démangeaisons possibles, brûlures et picotements		✓	
Réaction allergique grave : rougeur du visage, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, enflure, difficulté respiratoire, étourdissements, gêne thoracique et enflure des tissus sous la peau, touchant souvent les yeux, les lèvres et la gorge (œdème de Quincke)			✓
Troubles musculaires : lésions musculaires inexplicables, tels que crampes, douleur, sensibilité, raideur, faiblesse ou spasme musculaires. Ces troubles pourraient entraîner de graves troubles des reins.		✓	
Maladie pulmonaire interstitielle (maladie causant une inflammation ou des lésions aux poumons) mortelle ou menaçant le pronostic vital			✓
TRÈS RARE			
Dissection artérielle (séparation des couches de la paroi artérielle) : douleur grave et soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Anévrisme artériel (renflement de la paroi d'une artère dans la poitrine, les bras, les jambes, le cœur et le cerveau, entre autres). Ils peuvent comprendre toux, crachement de sang, douleur intense de la partie supérieure du cou ou du dos en l'absence de blessure, difficulté à avaler, enrouement de la voix et pulsations inhabituelles dans la poitrine ou l'abdomen.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Inflammation des petits vaisseaux sanguins de la peau : éruption cutanée douloureuse ou qui démange, rougeur (érythème) et petits points rouges sur la peau (vascularite leucocytoclasique).	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>
--

Conservation

Conservez le médicament à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un endroit sec.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption qui figure sur le flacon et les plaquettes alvéolées.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Il n'y a aucune autre condition de rangement particulière pour ce médicament.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur NEXAVAR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-265-7382 ou en écrivant à canada.medinfo@bayer.com.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario) L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 27 SEP. 2022

© 2022, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc