

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**APO-SORAFENIB**

comprimés de sorafenib

200 mg de sorafenib (sous forme de tosylate de sorafenib)

Inhibiteur de kinases multiples – antinéoplasique

Apotex Inc.  
150 Signet Drive,  
Toronto, Ontario  
Canada M9L 1T9

Date de préparation :  
17 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 213487

## TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	28
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	34
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	 36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	49
TOXICOLOGIE.....	52
RÉFÉRENCES.....	54
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 56

## APO-SORAFENIB

comprimés de sorafenib

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé à 200 mg de sorafenib (274 mg de tosylate de sorafenib)	anhydride lactose, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-SORAFENIB (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 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

L'approbation d'APO-SORAFENIB 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 qu' comprimés de sorafenib prolongeait la survie globale des patients atteints d'hypernéphrome. Au cours de l'essai clinique pivot ayant comparé comprimés de sorafenib à un placebo, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes quant à la qualité de vie (voir [ESSAIS 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 d'APO-SORAFENIB pour le traitement du CDT est fondée sur la durée de la survie sans progression (SSP). On n'a pas démontré qu' comprimés de sorafenib prolongeait la survie globale des patients atteints de CDT (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

APO-SORAFENIB doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et qui s’y connaît en matière de traitement antinéoplasique.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

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 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

### **Enfants (< 18 ans)**

L’innocuité et l’efficacité du sorafenib chez les enfants n’ont pas été établies.

## **CONTRE-INDICATIONS**

APO-SORAFENIB (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 [FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

APO-SORAFENIB (comprimés de sorafenib) doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et qui s’y connaît en matière de traitement antinéoplasique. Comprimés de sorafenib n’a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- Hypertension (voir [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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système hématologique](#))
- Ischémie/infarctus cardiaques (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#))
- Perforation gastro-intestinale (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#))
- Hépatite médicamenteuse (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas](#)).

### **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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogénèse et mutagenèse, Appareil cardiovasculaire et Peau](#)).

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 comprimés de sorafenib que chez ceux du groupe placebo (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Effets indésirables au cours de l'essai clinique sur le cancer différencié de la thyroïde](#)). La dose a été modifiée chez 86 % des patients traités par comprimés de sorafenib (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 comprimés de sorafenib et chez 3,8 % des patients sous placebo. Chez les patients traités par comprimés de sorafenib, 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.

Le comprimés de sorafenib peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne chez les patients atteints de CDT (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biologiques anormaux – 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 [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 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 [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 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

### ***Warfarine***

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène comprimés de sorafenib n'a été menée.

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*.

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 %).

### **Appareil cardiovasculaire**

#### ***Allongement de l'intervalle QT***

On a montré qu'comprimés de sorafenib allongeait l'intervalle QT/QTc ([voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : 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 APO-SORAFENIB 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 comprimés de sorafenib. Les taux d'incidence ont été plus élevés chez les patients traités par comprimés de sorafenib que chez ceux recevant le placebo, tant au cours des essais pivots sur l'hypernéphrome qu'au cours de ceux sur le CHC ([voir RÉACTIONS 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 APO-SORAFENIB 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), comprimés de sorafenib a été associé à une réduction de la fréquence cardiaque (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : Hémodynamique](#)). La prudence s'impose chez les patients qui sont atteints de bradycardie et considérés comme à risque de bradyarythmies.

### ***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 comprimés de sorafenib, 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 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement du CDT par comprimés de sorafenib, 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#))

### ***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 comprimés de sorafenib. Comprimés de sorafenib est associé à une insuffisance cardiaque congestive chez certains patients (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Comprimés de sorafenib peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne chez les patients atteints de CDT (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biologiques anormaux – 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 comprimés de sorafenib. 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 APO-SORAFENIB.

## **Système hématologique**

### ***Hémorragie***

Il peut y avoir une augmentation du risque d'hémorragie après l'administration du sorafenib. Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement de l'hypernéphrome par le sorafenib, 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 APO-SORAFENIB, 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 [RÉACTIONS 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.

## **Foie/voies biliaires/pancréas**

### ***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'ASC<sub>0-8</sub> et la C<sub>max</sub> 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. Sorafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et affections particulières](#)). 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 comprimés de sorafenib. 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, deux patients sur 3 357 (0,06 %) ont présenté 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). 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 APO-SORAFENIB.

### ***Pancréatite***

Au cours des essais cliniques sur le traitement par APO-SORAFENIB 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 [RÉACTIONS 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 APO-SORAFENIB, 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 APO-SORAFENIB du CHC, une pancréatite clinique a été signalée chez un patient traité par le sorafenib (voir [RÉACTIONS 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 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

### **Système nerveux**

Au cours de l'essai clinique sur le traitement de l'hypernéphrome par APO-SORAFENIB, 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 APO-SORAFENIB, 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.

### **Rein**

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 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)). Une surveillance du bilan hydrique et des électrolytes est souhaitable chez les patients exposés au dysfonctionnement rénal.

### **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 APO-SORAFENIB. Certains ont menacé le pronostic vital ou été mortels.

### **Fonction sexuelle et reproduction**

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

### **Peau**

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 le [tableau 2](#)). 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 Sorafenib, 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 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

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

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

Il n'y a pas d'études convenables ni bien contrôlées sur l'administration du 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 [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

#### ***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.

**Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du sorafenib chez les enfants n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (> 65 ans)**

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.

**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 d'APO-SORAFENIB. 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 thyrostimuline (TSH) est recommandée, car le sorafenib peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biologiques anormaux – 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 [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES****Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à APO-SORAFENIB 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 ( $\geq 20\%$ ) considérés comme liés à APO-SORAFENIB chez

les patients atteints de CHC, d'hypernéphrome ou de CDT sont les suivants : 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 APO-SORAFENIB : hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque, arythmie et thromboembolie. Le rapport de causalité entre ces effets et APO-SORAFENIB 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 [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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les critères utilisés pour déterminer le grade de la réaction cutanée main-pied figurent au [tableau 2](#).

**Tableau 2 – 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

### **Effets indésirables au cours de l'essai clinique sur le carcinome hépatocellulaire (CHC)**

Le [tableau 3](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de CHC et plus souvent chez ceux traités par APO-SORAFENIB 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 de grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 39 % des patients traités par comprimés de sorafenib par rapport à 24 % de ceux du groupe placebo. Des effets indésirables de grade 4 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 6 % des patients traités par comprimés de sorafenib par rapport à 8 % de ceux du groupe placebo.

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux traités par APO-SORAFENIB que chez ceux du groupe placebo – étude 100554 (CHC)**

Effet indésirable <sup>a</sup> selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	Comprimés de sorafenib, n = 297			Placebo, n = 302		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Tout effet indésirable</b>	98	39	6	96	24	8
<b>Appareil cardiaque, général</b>						
Tout effet indésirable	17	2	< 1	8	5	1
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
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
<b>Dermatologie/peau</b>						
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 <sup>d</sup>	21	8	0	3	< 1	0
Peau sèche	10	0	0	6	0	0
Alopécie	14	0	0	2	0	0
<b>Appareil gastro-intestinal</b>						
Tout effet indésirable	82	23	< 1	62	18	1
Diarrhée	55	10	< 1	25	2	0
Anorexie <sup>b</sup>	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
<b>Sphère hépatobiliaire/pancréas</b>						
Tout effet indésirable	18	5	3	17	5	2
Anomalies fonctionnelles hépatiques <sup>c</sup>	11	2	1	8	2	1
<b>Infection</b>						
Tout effet indésirable	24	4	0	19	3	1
<b>Appareil locomoteur/tissus mous</b>						
Tout effet indésirable	15	3	< 1	9	2	1
<b>Douleur</b>						
Tout effet indésirable	60	16	< 1	54	12	2
Douleur, abdomen	31	9	0	26	5	1
<b>Respiration/voies respiratoires supérieures</b>						
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 APO-SORAFENIB et ceux du groupe placebo.
- b. Des effets indésirables de grade 5 ont été signalés chez 0,7 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 0 % des patients du groupe placebo.
- c. Des effets indésirables de grade 5 ont été signalés chez 3,7 % des patients traités par APO-SORAFENIB 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 2](#).

Une hypertension a été signalée chez 9 % des patients traités par comprimés de sorafenib et 4 % de ceux du groupe placebo. Une hypertension de grade 3 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 4 %

des patients traités par comprimés de sorafenib et 1 % de ceux du groupe placebo. Aucun patient n'a signalé de manifestation de 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 comprimés de sorafenib 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 de grade 3 de l'échelle CTCAE chez 3 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 5 % de ceux du groupe placebo et hémorragie de grade 4 de l'échelle CTCAE chez 2 % des patients traités par comprimés de sorafenib et 4 % de ceux du groupe placebo). Une hémorragie de varices œsophagiennes a été signalée chez 2 % des patients traités par comprimés de sorafenib 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 comprimés de sorafenib 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 comprimés de sorafenib et 2 % de ceux du groupe placebo. Des manifestations de grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez moins de 1 % des patients traités par comprimés de sorafenib et 0 % de ceux du groupe placebo. Aucune manifestation de 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 de grade 5 de l'échelle CTCAE (suicide) dans le groupe traité par comprimés de sorafenib. Quatre sujets (1 %) ont présenté une syncope de grade 3 de l'échelle CTCAE dans le groupe traité par comprimés de sorafenib. 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 comprimés de sorafenib et 8 % (grade 3 : 2 %) de ceux du groupe placebo.

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

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

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux – CHC**

Le [tableau 4](#) présente les résultats hématologiques et biologiques anormaux signalés chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux traités par comprimés de sorafenib que chez ceux du groupe placebo.

**Tableau 4 – Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire apparues sous traitement chez ≥ 10 % des patients – étude 100554 (CHC)**

	Comprimés de sorafenib, n = 297		Placebo, n = 302	
	Tous les grades %	Grade 3/4 %	Tous les grades %	Grade 3/4 %
Lipase	40	9	37	9
Amylase	34	2	29	3
Hypophosphatémie	35	11	11	3
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
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

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

Il y a eu une augmentation de la lipase chez 40 % des patients traités par comprimés de sorafenib par rapport à 37 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de la lipase de 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 comprimés de sorafenib par rapport à 29 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'amylase de grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE sont survenues chez 2 % des patients traités par comprimés de sorafenib 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 comprimés de sorafenib. Une pancréatite clinique a été signalée chez 1 des 297 patients traités par comprimés de sorafenib (grade 2 de l'échelle CTCAE).

L'hypophosphatémie a été courante, étant survenue chez 35 % des patients traités par APO-SORAFENIB par rapport à 11 % de ceux du groupe placebo. Une hypophosphatémie de grade 3 de l'échelle CTCAE (1 à 2 mg/dL) est survenue chez 11 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 3 % de ceux du groupe placebo. Il y a eu un cas d'hypophosphatémie de grade 4 de l'échelle CTCAE (< 1 mg/dL) dans le groupe placebo. L'étiologie de l'hypophosphatémie associée à APO-SORAFENIB 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 le sorafenib et 91 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'AST de grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 16 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 17 % de ceux du groupe placebo. Une augmentation de l'ALT a été observée chez 69 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 68 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'ALT de grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 3 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 8 % de ceux du groupe placebo. Une augmentation de la bilirubine a été observée chez 47 % des patients

traités par APO-SORAFENIB et 45 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de la bilirubine de grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 10 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 11 % de ceux du groupe placebo. Une hypoalbuminémie a été observée chez 59 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 47 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'hypoalbuminémie de 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 APO-SORAFENIB et 83 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de la phosphatase alcaline de grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 6 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 8 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'augmentation de la phosphatase alcaline de 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 APO-SORAFENIB et 34 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'INR de grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalées chez 4 % des patients traités par APO-SORAFENIB et 2 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'augmentation de l'INR de 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 APO-SORAFENIB et 42 % de ceux du groupe placebo. Une lymphopénie de 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 APO-SORAFENIB et 14 % de ceux du groupe placebo. Une neutropénie de 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 APO-SORAFENIB et 64 % de ceux du groupe placebo. Une anémie de 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 APO-SORAFENIB et 41 % de ceux du groupe placebo. Une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 de l'échelle CTCAE a été signalée chez 4 % des patients traités par APO-SORAFENIB et moins de 1 % de ceux du groupe placebo.

Parmi les anomalies des résultats hématologiques qui figurent au [tableau 4](#) (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 de 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 de 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.

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

Au cours de l'essai clinique de phase III sur le CDT, les patients ont été randomisés pour recevoir APO-SORAFENIB (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 APO-SORAFENIB et de 28 semaines chez les patients du groupe placebo. La dose a été modifiée chez 86 % des patients traités par APO-SORAFENIB (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 APO-SORAFENIB, la dose a été modifiée pour la première fois après un délai médian de 30 jours (écart : 0 à 596 jours).

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

Le [tableau 5](#) 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 APO-SORAFENIB que chez ceux du groupe placebo au cours de la phase de traitement à double insu. Des effets indésirables de grade 3 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 53 % des patients traités par APO-SORAFENIB par rapport à 23 % de ceux du groupe placebo. Des effets indésirables de grade 4 de l'échelle CTCAE ont été signalés chez 12 % des patients traités par APO-SORAFENIB par rapport à 7 % de ceux du groupe placebo.

**Tableau 5 – 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	Comprimés de sorafenib (n = 207)			Placebo (n = 209)		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Appareil cardiaque, général</b>						
Hypertension	41	10	0	12	2	0
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue	50	5	< 1	25	1	0
Perte de poids	47	6	0	14	1	0
Fièvre	11	1	< 1	5	0	0
<b>Dermatologie/peau</b>						
RCMP <sup>a</sup>	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
<b>Appareil gastro-intestinal</b>						
Diarrhée	69	5	< 1	15	1	0
Anorexie	32	2	0	5	0	0

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle CTCAE	Comprimés de sorafenib (n = 207)			Placebo (n = 209)		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
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
<b>Infection</b>						
Infection (toute infection)	32	4	0	19	2	0
<b>Douleur</b>						
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
<b>Métabolisme/épreuves de laboratoire</b>						
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
<b>Neuropathie</b>						
Neuropathie sensorielle	14	1	0	6	0	0
<b>Respiration/voies respiratoires supérieures</b>						
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 2](#).

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux – Cancer différencié de la thyroïde**

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 APO-SORAFENIB 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 d'APO-SORAFENIB, 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 de 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 de 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 6](#) présente les autres anomalies pertinentes des résultats des épreuves de laboratoire observées au cours de l'étude 14295.

**Tableau 6 – 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)	Comprimés de sorafenib N = 207	Placebo N = 209
-----------------------------------	--------------------------------------	--------------------

analysés)	Tous les grades <sup>a</sup>	Grade 3 <sup>a</sup>	Grade 4 <sup>a</sup>	Tous les grades <sup>a</sup>	Grade 3 <sup>a</sup>	Grade 4 <sup>a</sup>
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>						
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Hypocalcémie	36	7	3	11	2	1
Hyponatrémie	11	3	0	2	< 1	0
Hypokaliémie	18	2	0	2	0	0
Hypophosphatémie <sup>b</sup>	19	13	0	2	1	0
<b>Troubles hépatobiliaires</b>						
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
<b>Investigations</b>						
Augmentation de l'amylase	13	2	1	6	0	1
Augmentation de la lipase	11	2	0	3	< 1	0

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

b L'étiologie de l'hypophosphatémie associée à APO-SORAFENIB est inconnue.

### **Effets indésirables au cours de l'essai clinique sur l'hyperméphase**

Au cours de l'étude pivot (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 sorafénib. Les données sur l'innocuité issues de cette analyse permettent de faire une comparaison entre le groupe placebo et le groupe traité par le sorafénib.

Le [tableau 7](#) présente tous les effets indésirables apparus sous traitement qui avaient été signalés chez au moins 10 % des patients au moment du passage au sorafénib au cours de l'essai clinique de phase III sur APO-SORAFENIB.

**Tableau 7 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par APO-SORAFENIB – étude 11213**

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI- CTCAE	Comprimés de sorafénib, n = 451			Placebo, n = 451		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Tout effet indésirable</b>	95	31	7	86	22	6
<b>Appareil cardiovasculaire, général</b>						
Hypertension	17	3	< 1	2	< 1	0
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue	37	5	< 1	28	3	< 1
Perte de poids	10	< 1	0	6	0	0
<b>Dermatologie/peau</b>						
Rash/desquamation	40	< 1	0	16	< 1	0
Réaction cutanée main-pied <sup>a</sup>	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
<b>Symptômes gastro-intestinaux</b>						
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
<b>Hémorragie/saignement</b>						
Hémorragie – tous les sièges	15	2	0	8	1	< 1
<b>Infection</b>						
Tout effet indésirable	23	4	< 1	15	2	0
<b>Neurologie</b>						
Neuropathie sensorielle	13	< 1	0	6	< 1	0
<b>Douleur</b>						
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
<b>Respiration</b>						
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 2](#).

L'incidence des manifestations de l'ischémie/infarctus cardiaque apparues sous traitement a été plus élevée chez les patients traités par APO-SORAFENIB (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 APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB. 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 8](#) 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 7](#)).

**Tableau 8 – Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par APO-SORAFENIB 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	Comprimés de sorafenib, n = 451		
	Tous les grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Tout effet indésirable</b>	98	36	11
<b>Sang/moelle osseuse</b>	18	4	2
Hémoglobine	14	3	2
<b>Appareil cardiovasculaire, général</b>	31	5	3
Hypertension	22	4	1
<b>Symptômes constitutionnels</b>	68	11	1
Fatigue	49	8	1
Perte de poids	21	2	0
Fièvre	12	0	0
<b>Dermatologie/peau</b>	75	9	0
Rash/desquamation	43	1	0
Réaction cutanée main-pied <sup>a</sup>	34	6	0
Alopécie	32	0	0
Prurit	20	0	0
Peau sèche	14	0	0
<b>Symptômes gastro-intestinaux</b>	76	11	1
Diarrhée	54	4	0
Nausées	27	1	0
Anorexie	24	1	0
Vomissements	20	1	0
Constipation	18	1	0
<b>Hémorragie/saignement</b>	22	3	0
Hémorragie – tous les sièges	22	3	0
<b>Infection</b>	29	6	0
Tout effet indésirable	29	6	0
<b>Neurologie</b>	37	7	2
Neuropathie sensorielle	15	0	0
<b>Douleur</b>	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
<b>Respiration</b>	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 2](#).

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux – Hypernéphrome**

Des augmentations des taux de lipase et d'amylase ont très souvent été signalées. Au cours de l'étude clinique pivot sur le traitement de l'hypernéphrome avancé, des augmentations de la lipase de 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 de 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 de grade 3 ou 4 chez 13 et 3 % des patients traités par le sorafenib, respectivement (voir [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 de grade 3 (0,3 à 0,6 mmol/L) dans 19 % des cas. Il n'y a eu aucun cas d'hypophosphatémie de 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 de 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 de grade 4.

Une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 13 % des patients traités par le sorafenib et 7 % de ceux du groupe placebo, une neutropénie de grade 3 ou 4 chez 5 % des patients traités par le sorafenib et 2 % de ceux du groupe placebo, une anémie de grade 3 ou 4 chez 2 % des patients traités par le sorafenib et 4 % de ceux du groupe placebo et une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 chez 1 % des patients traités par le sorafenib et 0 % de ceux du groupe placebo.

**Tableau 9 – 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 (%)
Hypophosphatémie	45	13 <sup>a</sup>	11	3 <sup>a</sup>	50	19 <sup>a</sup>
Hyponatrémie	35	6	38	5 <sup>a</sup>	41	7
Hypocalcémie	12	2	8	< 1	18	3
Hyperkaliémie	15	5	11	3	19	7
Lymphopénie	23	13	13	7	27	14
Leucocytes	25	3 <sup>a</sup>	14	< 1	28	3 <sup>a</sup>
Neutropénie	18	5	10	2	19	5
Hémoglobine	44	2	49	3	51	5
Plaquettes	11	1	5	0	13	1
INR	23	5 <sup>a</sup>	22	7	22	1 <sup>a</sup>
Hypoalbuminémie	27	< 1 <sup>a</sup>	24	< 1 <sup>a</sup>	35	1 <sup>a</sup>
Phosphatase	30	< 1 <sup>a</sup>	22	1 <sup>a</sup>	38	1 <sup>a</sup>

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 (%)
alcaline						
ALT	30	< 1 <sup>a</sup>	22	< 1 <sup>a</sup>	35	< 1 <sup>a</sup>
AST	26	< 1 <sup>a</sup>	15	< 1 <sup>a</sup>	32	< 1 <sup>a</sup>
Bilirubine	8	< 1	7	< 1	10	1
Amylase	30	1 <sup>a</sup>	23	3	33	3
Lipase	41	12	30	7	43	13
Créatinine	17	0	18	< 1	19	< 1 <sup>a</sup>
Hyperglycémie <sup>b</sup>	72	3	70	5	76	4

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

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

### **Réactions indésirables au médicament au cours de divers essais cliniques**

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables au médicament et anomalies des épreuves de laboratoire qui se sont manifestées au cours des essais cliniques sur APO-SORAFENIB (réactions très courantes : au moins 10 %; réactions courantes : de 1 à moins de 10 %; réactions peu courantes : de 0,1 % à moins de 1 %).

**Tableau 10 – Réactions indésirables au médicament et anomalies des épreuves de laboratoire s'étant manifestées au cours d'essais cliniques**

<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	<i>Très courantes</i> : lymphopénie, leucopénie. <i>Courantes</i> : neutropénie, anémie, thrombocytopénie.
<b>Troubles cardiaques</b>	<i>Courantes</i> : ischémie et/ou infarctus du myocarde <sup>a</sup> , insuffisance cardiaque congestive <sup>a</sup> .
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	<i>Peu courantes</i> : acouphène.
<b>Troubles endocriniens</b>	<i>Courantes</i> : hypothyroïdie.
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<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 <sup>a</sup> .
<b>Troubles généraux et du point d'administration</b>	<i>Très courantes</i> : asthénie, fatigue, douleur (dont douleur buccale, abdominale, osseuse et tumorale et mal de tête), fièvre. <i>Courantes</i> : affection pseudo-grippale, inflammation d'une muqueuse.
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	<i>Courantes</i> : cholécystite, cholangite. <i>Peu courantes</i> : augmentation de la bilirubine, ictère.
<b>Troubles du système immunitaire</b>	<i>Peu courantes</i> : réactions d'hypersensibilité (dont réactions cutanées et urticaire), réaction anaphylactique.
<b>Infections et infestations</b>	<i>Très courantes</i> : infection. <i>Courantes</i> : folliculite.
<b>Investigations</b>	<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.)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<i>Très courantes</i> : anorexie, hypophosphatémie. <i>Courantes</i> : hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie. <i>Peu courantes</i> : déshydratation.

<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>	<i>Très courantes</i> : arthralgie. <i>Courantes</i> : myalgie, spasmes musculaires.
<b>Troubles du système nerveux</b>	<i>Courantes</i> : dysgueusie, neuropathie périphérique sensorielle. <i>Peu courantes</i> : leucoencéphalopathie postérieure réversible <sup>a</sup> .
<b>Troubles psychiatriques</b>	<i>Courantes</i> : dépression.
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<i>Courantes</i> : insuffisance rénale <sup>b</sup> , protéinurie.
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>	<i>Courantes</i> : dysfonction érectile. <i>Peu courantes</i> : gynécomastie.
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<i>Courantes</i> : dysphonie, rhinorrhée.
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<i>Très courantes</i> : rash, alopecie, réaction cutanée main-pied, prurit, érythème, peau sèche. <i>Courantes</i> : dermatite exfoliatrice, acné, desquamation, kératoacanthome/épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau, hyperkératose. <i>Peu courantes</i> : eczéma, érythème polymorphe.
<b>Troubles vasculaires</b>	<i>Très courantes</i> : hémorragies (dont hématome, épistaxis et hémorragie buccale, pulmonaire <sup>a</sup> , des voies respiratoires <sup>a</sup> , des voies gastro-intestinales <sup>a</sup> et, rarement, cérébrale <sup>a</sup> ), hypertension. <i>Courantes</i> : bouffées congestives. <i>Peu courantes</i> : crise hypertensive <sup>a</sup>

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.

### **Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques**

Les réactions indésirables au médicament qui suivent ont été rarement signalées (de 0,01 % à moins de 0,1 %) au cours des essais cliniques sur sorafenib : allongement de l'intervalle QT, hépatite médicamenteuse<sup>a</sup> et syndrome néphrotique.

### ***Autres renseignements sur certaines réactions indésirables au 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 = 2 276). 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 comprimés de sorafenib 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 réactions indésirables ont en général été semblables à celles déjà signalées. 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 à 95 % de 1,19 à 2,74;

gemcitabine/cisplatine : RRI de 1,22 et IC à 95 % de 0,82 à 1,80). La cause exacte de ces constatations n'a pas été cernée.

### **Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation**

Les réactions indésirables au médicament ci-dessous ont été observées depuis l'homologation comprimés de sorafenib. La déclaration de ces réactions 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<sup>a</sup>

**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<sup>a</sup> (dont des 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<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Des cas menaçant le pronostic vital et mortels ont été observés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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 APO-SORAFENIB 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-HT<sub>3</sub> et agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

Le traitement par APO-SORAFENIB 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : Allongement de l'intervalle QT](#)).

### **Interactions médicament-médicament**

#### ***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 de l'isoenzyme CYP2C9***

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. Toutefois, l'INR doit être régulièrement mesuré chez les patients traités par la warfarine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

#### ***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 P<sub>450</sub>.

#### ***Inhibiteurs de l'isoenzyme UGT1A9***

Une étude *in vitro* a révélé qu'un certain nombre de médicaments influaient sur la glucuronidation du sorafenib médiée par l'isoenzyme UGT1A9, la CI<sub>50</sub> étant inférieure à 100 mcM. Ce sont l'atorvastatine (CI<sub>50</sub> = 67 mcM), le kétoconazole (87 mcM), l'acide méfénamique (28 mcM), l'erlotinib (69 mcM) et l'acide niflumique (1,2 mcM). La portée clinique de ces interactions médicamenteuses n'a pas été évaluée.

#### ***Association à d'autres antinéoplasiques***

APO-SORAFENIB n'est approuvé que pour la monothérapie de l'hypernéphrome et du CHC (voir [INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE](#)).

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, 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Docétaxel**

Chez des sujets qui avaient interrompu le traitement par le sorafenib (200 mg ou 400 mg deux fois par jour du 2<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour d'un cycle de 21 jours) depuis trois jours avant de recevoir le docétaxel (75 ou 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> de docétaxel. La prudence s'impose quand le sorafenib et le docétaxel sont administrés de façon concomitante (voir [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.

### **Association à des antibiotiques**

#### **Néomycine**

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 [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

### **Études sur l'inhibition enzymatique**

Selon des données *in vitro*, le sorafenib inhibe la glucuronidation par les voies des isoenzymes UGT1A1 (K<sub>i</sub> = 1 mcM) et UGT1A9 (K<sub>i</sub> = 2 mcM). 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.

Le sorafenib inhibe les isoenzymes CYP2B6 et CYP2C8 *in vitro*, les valeurs  $K_i$  étant respectivement de 6 mcM et de 1 à 2 mcM. 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.

### **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 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si le sorafenib avait des interactions avec les herbes médicinales. Le millepertuis commun (un inducteur de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4) pourrait accroître le métabolisme du sorafenib et donc réduire ses concentrations.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

On n'a pas déterminé si le sorafenib modifiait les résultats des épreuves de laboratoire.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Aucune étude n'a été menée pour déterminer si le sorafenib altérerait la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Rien ne donne à penser que le sorafenib altère la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **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.
- L'innocuité et l'efficacité du sorafenib chez les enfants n'ont pas été établies.
- 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 [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et affections particulières](#)). Le sorafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la classe C de Child-Pugh (voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).
- 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 [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La posologie recommandée d'APO-SORAFENIB (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.

### **Modification 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le [tableau 11](#) présente les modifications particulières de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CHC et de l'hypernéphrome.

**Tableau 11 – Modification préconisée de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CHC et de l'hypernéphrome**

<b>Grad<sup>e</sup><sub>a</sub></b>	<b>Cas</b>	<b>Modification de la dose d'APO-SORAFENIB</b>
1	Tout cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et continuer le traitement par APO-SORAFENIB.
2	1 <sup>er</sup> cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et envisager de réduire la dose d'APO-SORAFENIB 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 d'APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB pendant au moins 7 jours ou jusqu'à ce que la toxicité soit de grade 0 ou 1. Quand on reprend le traitement, APO-SORAFENIB 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 d'APO-SORAFENIB.
	2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> cas	Comme pour un 1 <sup>er</sup> cas, sauf que la dose d'APO-SORAFENIB doit être indéfiniment réduite à 400 mg par jour.
	4 <sup>e</sup> cas	La décision d'abandonner ou non le traitement par APO-SORAFENIB dépend du jugement clinique du médecin et des préférences du patient.

3	1 <sup>er</sup> cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et interrompre le traitement par APO-SORAFENIB pendant au moins 7 jours ou jusqu'à ce que la toxicité soit de grade 0 ou 1. Quand on reprend le traitement, APO-SORAFENIB 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 d'APO-SORAFENIB.
	2 <sup>e</sup> cas	Comme pour un 1 <sup>er</sup> cas, sauf que la dose d'APO-SORAFENIB doit être indéfiniment réduite à 400 mg par jour.
	3 <sup>e</sup> cas	La décision d'abandonner ou non le traitement par APO-SORAFENIB 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 2](#).

### ***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 le [tableau 12](#)). Une fois que les réactions non hématologiques se sont atténuées, on peut augmenter la dose de sorafenib. Le [tableau 13](#) présente les modifications particulières de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CDT.

**Tableau 12 – 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 13 – Modification préconisée de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du cancer différencié de la thyroïde**

Grade <sup>b</sup>	Cas	Modification de la dose de sorafenib <sup>a</sup>
Grade 1	Tout cas	Prendre des mesures d'appoint sur-le-champ et continuer le traitement par le sorafenib.
Grade 2	1 <sup>er</sup> 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 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> cas	Abandonner pour de bon le traitement par le sorafenib.

Grade <sup>b</sup>	Cas	Modification de la dose de sorafenib <sup>a</sup>
Grade 3	1 <sup>er</sup> 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 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> 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 2](#).

### **Dose oubliée**

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.

### **Administration**

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

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

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 la diarrhée, l'hypertension de grade 3, la dyspnée et les 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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme 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 ([1](#), [2](#)).

### **Pharmacodynamique**

#### ***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 comprimés de sorafenib (400 mg deux fois par jour), au moment de l'atteinte de la concentration maximale de sorafenib, il y avait un allongement de  $19 \pm 18$  ms de l'intervalle QTcF par rapport au départ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Allongement de l'intervalle QT](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### ***Hémodynamique***

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<sup>er</sup> 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  $12 \pm 19$  mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus moyenne, une augmentation de  $11 \pm 12$  mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus moyenne et une réduction de  $7 \pm 11$  bpm de la fréquence cardiaque en décubitus moyenne. Le 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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  $3 \pm 7$  bpm) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypertension](#) et [RÉACTIONS 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 comprimés de sorafenib administré à raison de 400 mg deux fois par jour (1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> jour du cycle 3 et de  $-1,22 \pm 7,75$  % (N = 24) le 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> jour du cycle 3 et chez un patient sur 24 (4,2 %) le 1<sup>er</sup> 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque](#) et [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

### **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 deux 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. 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.

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 et affections particulières**

#### ***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.

#### ***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.

**Enfants (< 18 ans)**

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

**Race**

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<sub>0-8</sub> et la C<sub>max</sub> 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 comprimés de sorafenib à raison de 400 mg deux fois par jour (voir le [tableau 14](#) 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Tableau 14 – Paramètres pharmacocinétiques en présence d'une insuffisance hépatique des classes A ou B de Child-Pugh – étude 10874 (phase II)**

	<b>Classe A de Child-Pugh (n = 14)</b>	<b>Classe B de Child-Pugh (n = 6)</b>	<b>Rapport (A/B)</b>
ASC <sub>(0-8)</sub> , mg*h/L (CV [%])	23,3 (36,7)	31,6 (71,2)	1,36
C <sub>max</sub> , 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<sub>cr</sub> de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl<sub>cr</sub> de 30 à < 50 mL/min) ou grave (Cl<sub>cr</sub> < 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Ranger à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C), dans un endroit sec. Protéger de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la bouteille.

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.

**FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés APO-SORAFENIB sont pelliculés, ronds, biconvexes et de couleur rouge. Chaque comprimé porte sur un côté les inscriptions « SOR » au-dessus de « 200 », et sur l'autre côté l'inscription « APO ».

Chaque comprimé contient 200 mg de sorafenib (sous forme de tosylate de sorafenib). Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : anhydride lactose, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium.

APO-SORAFENIB en comprimés à 200 mg est offert en bouteilles de PEHD de 120 comprimés et en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

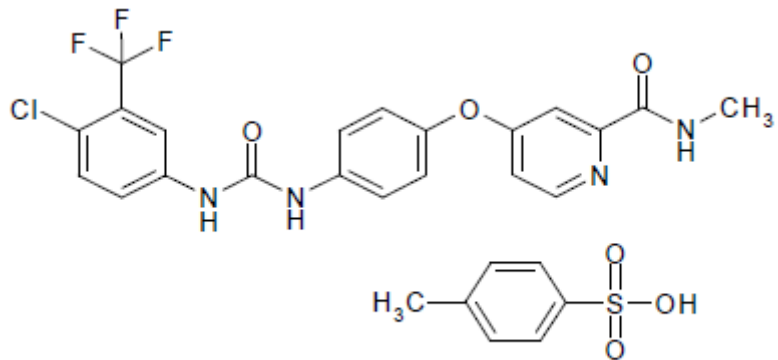
**Dénomination commune :** tosylate de sorafenib

**Nom chimique :** 4-(4-(3-[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-ureido)phénoxy)-N2-méthylpyridine-2-carboxamide 4- méthylbenzènesulfonate

**Formule moléculaire :**  $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \times C_7H_8O_3S$

**Poids moléculaire :** 637,0 g/mole

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** Le sorafenib est présenté sous forme de sel de tosylate. C'est un solide d'un blanc jaunâtre.

Le tosylate de sorafenib est pratiquement insoluble en milieu aqueux, légèrement soluble dans l'éthanol et soluble dans le polyéthylène glycol (PEG) 400.

## ESSAIS CLINIQUES

### Tableau de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative standard, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et à deux traitements, avec permutation et en trois périodes (une période avec le produit testé et deux avec le produit de référence), a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 39 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du sorafenib ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 200 mg) d'APO-SORAFENIB (sorafenib) en comprimé à 200 mg (Apotex Inc.) et de Nexavar® (sorafenib) en comprimé à 200 mg (Bayer Inc.).

Sorafenib (1 x 200 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>72</sub> <sup>#</sup> (ng•h/mL)	37 973,82	33 714,29	112,6	99,8 à 127,1
	40 565,17 (35,2)	37 835,59 (44,0)		
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	45 921,33	42 150,10	108,9	94,9 à 125,1
	48 983,63 (37,9)	46 473,02 (46,7)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 701,09	1 446,66	117,6	103,2 à 134,0
	1 880,20 (42,7)	1 666,28 (54,3)		
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,48 (40,3)	4,98 (61,7)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	26,90 (27,9)	26,85 (38,9)		
* APO-SORAFENIB (sorafenib) en comprimés à 200 mg (Apotex Inc.). † Nexavar® (sorafenib) en comprimés à 200 mg (Bayer Inc.) a été acheté au Canada. § Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement. # Les seuils acceptables de bioéquivalence ont été ajustés selon la variabilité intra-sujet du produit de référence pour l'ASC <sub>72</sub> .				

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

### **Carcinome hépatocellulaire**

#### ***Étude 100554***

#### **Aspect démographique et organisation 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 comprimés de sorafenib 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 l'hépatite B, l'hépatite C et l'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 qu'APO-SORAFENIB 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 le [tableau 15](#) et la [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 APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB (RRI : 0,58;  $p = 0,000007$ ; voir [tableau 15](#)). 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 15 – Données de l'étude 100554 sur l'efficacité contre le carcinome hépatocellulaire**

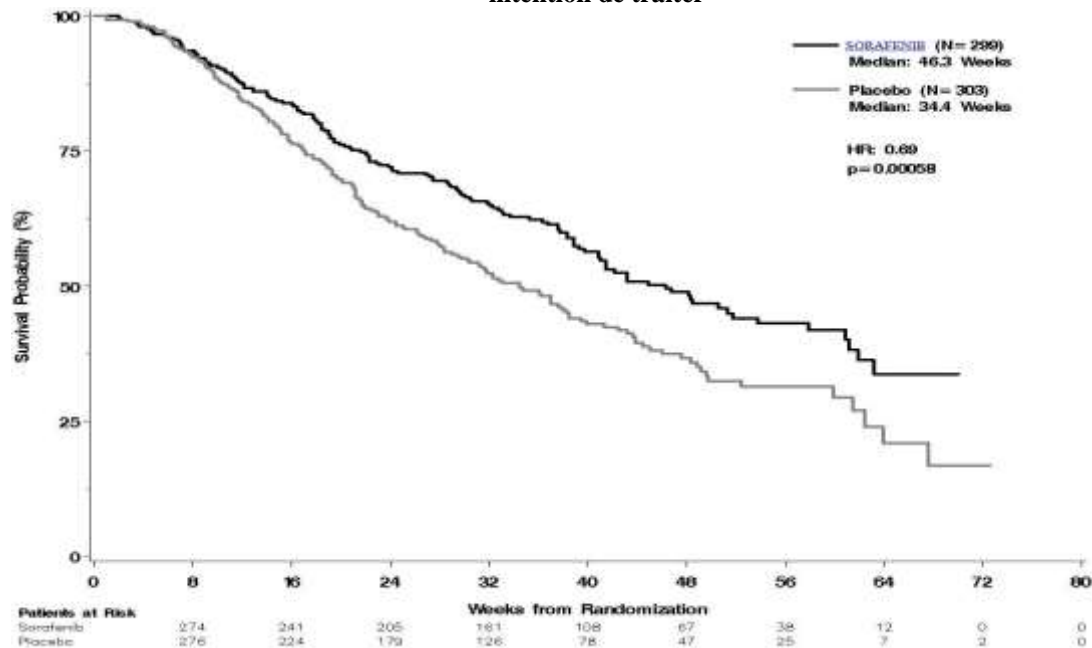
Paramètre	Sorafenib (n = 299)	Placebo (n = 303)	Valeur p	RRI (IC à 95 %)
Survie globale (SG) (médiane, en semaines [IC à 95 %])	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058 a	0,69 (0,55, 0,87)
Délai de progression (DP) (médiane, en semaines [IC à 95 %]) <sup>b</sup>	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,00000 7	0,58 (0,45, 0,74)
Délai de progression symptomatique (DPS) (médiane, en mois [IC à 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 (APO-SORAFENIB 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*

#### Aspect démographique et organisation de l'étude

L'étude 11213 (3, 4) 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'insu 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 16](#) 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'hypermérome et la randomisation était de 1,6 année dans le groupe traité par APO-SORAFENIB 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 16 – Données démographiques et caractéristiques de la maladie – étude 11213**

Caractéristiques	APO-SORAFENIB (n = 451)		Placebo (n = 452)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Sexe</b>				
Hommes	315	(70)	340	(75)
Femmes	136	(30)	112	(25)
<b>Race</b>				
Blanche	334	(74)	332	(73)
Noire/asiatique/hispanique/autre	15	(3)	18	(4)
Non donnée <sup>a</sup>	102	(23)	102	(23)
<b>Groupe d'âge</b>				
< 65 ans	305	(68)	329	(73)
≥ 65 ans	146	(32)	123	(27)
<b>Indice de performance ECOG au départ</b>				
0	219	(48)	210	(47)
1	223	(49)	236	(52)
2	7	(2)	4	(1)
Non donné	2	(< 1)	2	(< 1)
<b>Risque selon le score pronostique de Motzer/MSKCC (5)</b>				
Faible	233	(52)	228	(50)
Intermédiaire	217	(48)	223	(49)
<b>Traitement antérieur de métastases</b>				
Oui <sup>b</sup>	373	(83)	362	(80)
Non	78	(17)	90	(20)
<b>Traitement antérieur par l'IL-2 et/ou l'interféron</b>				

Oui <sup>b</sup>	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

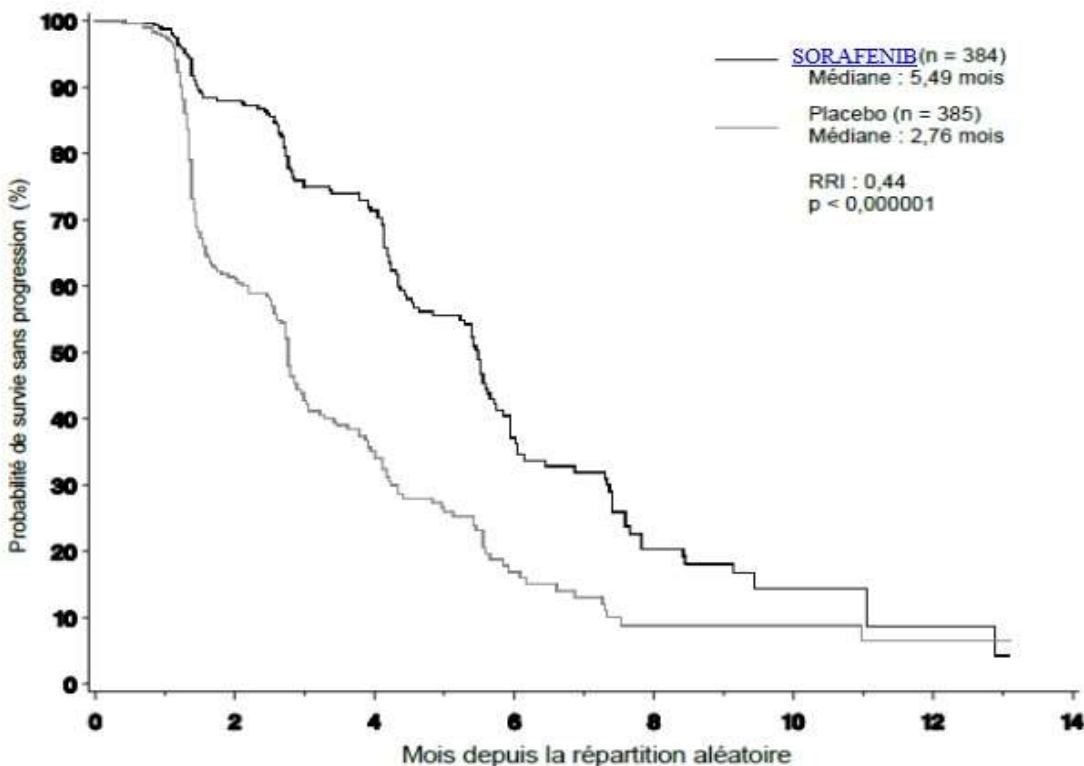
Les données sur l'efficacité issues de cette étude sont présentées au [tableau 17](#). La durée médiane de la SSP chez les patients traités par APO-SORAFENIB (167 jours) a été deux fois plus longue que chez les patients du groupe placebo (84 jours), ce qui représente une réduction de 56 % du risque de progression chez les patients traités par le sorafenib par rapport à ceux du groupe placebo.

**Tableau 17 – Données sur l'efficacité (SSP et rapport des risques instantanés) issues de l'étude 11213**

	Placebo (n = 385)	APO-SORAFENIB (n = 384)
SSP médiane (jours)	84	167
Intervalle de confiance à 95 % pour la médiane	(78, 91)	(139, 174)
Rapport des risques instantanés (sorafenib/placebo)	0,44 (p < 0,000001)	
Intervalle de confiance à 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.

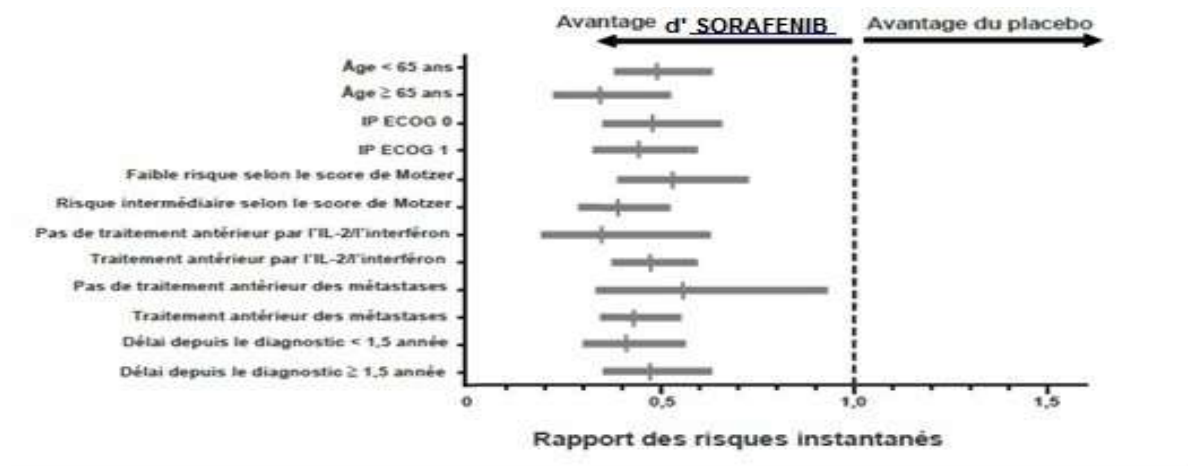
**Figure 2 – Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression – étude 11213**



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 (5) 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 (5) et du pays.

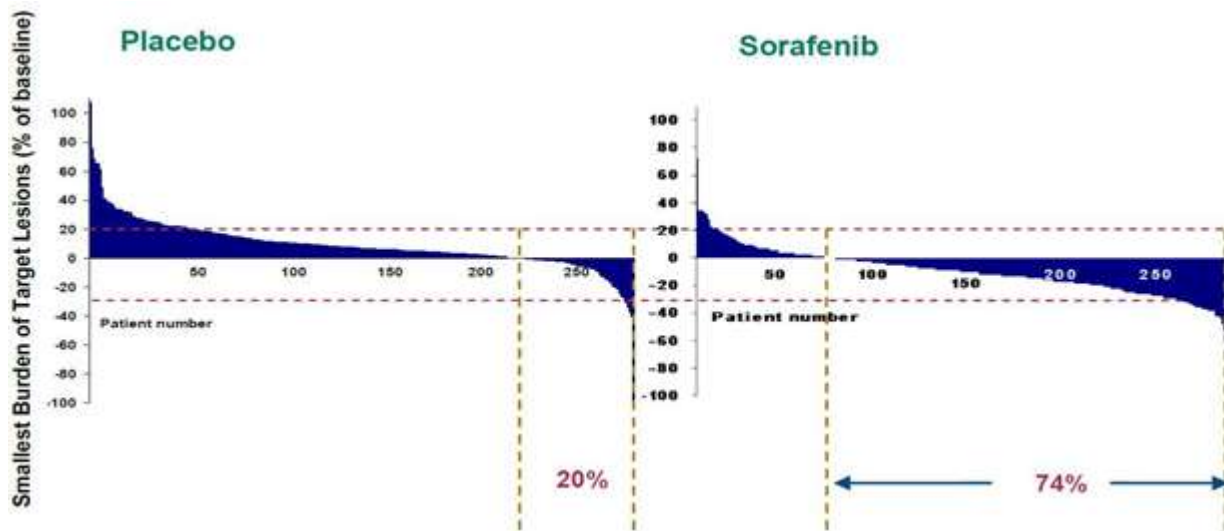
Une série de sous-groupes de patients a été examinée au moyen d'analyses exploratoires à une variable de la SSP. Les résultats sont présentés à la [figure 3](#). L'effet du sorafenib sur la SSP a été semblable dans ces sous-groupes, y compris chez les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement par l'IL-2 ou l'interféron (n = 137), chez qui la SSP médiane a été de 172 jours avec APO-SORAFENIB 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 à 95 % pour APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB (voir la [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.

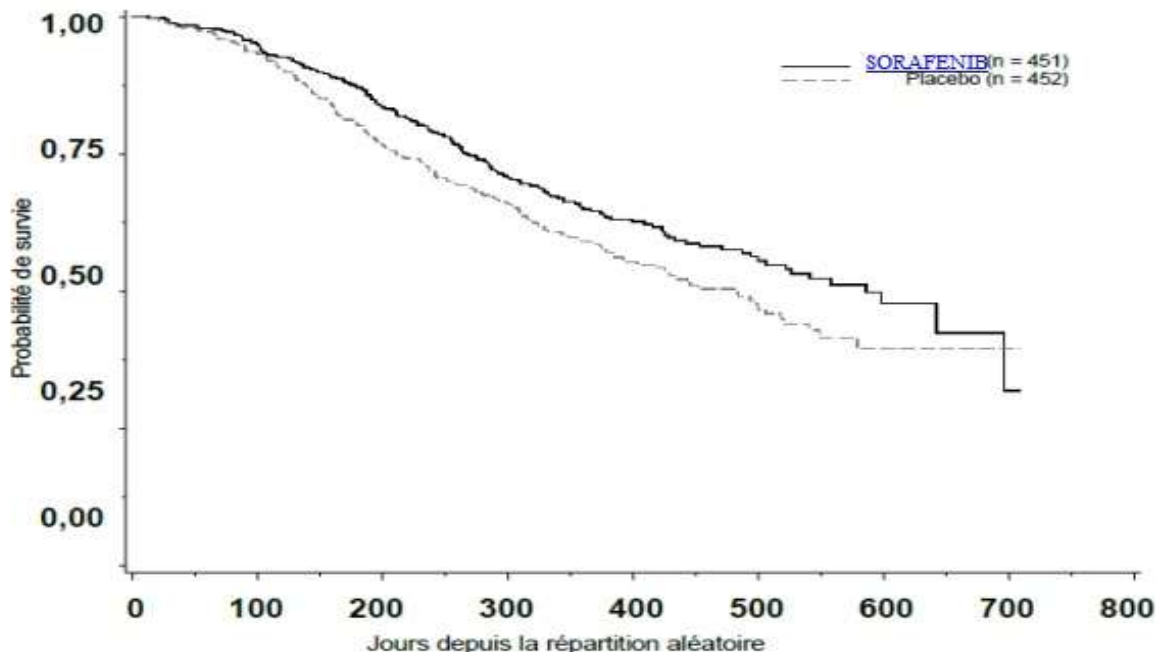
Figure 4 – Plus petit fardeau tumoral par patient selon une analyse indépendante des tomographies des lésions cibles au cours de l'étude 11213



Au moment de la première analyse provisoire de la survie, fondée sur 220 décès, la SG était plus longue dans le groupe traité par APO-SORAFENIB que dans le groupe placebo, le rapport des risques instantanés (APO-SORAFENIB 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 comprimés de sorafenib (171 décès dans le groupe traité par comprimés de sorafenib 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 comprimés de sorafenib. 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 (APO-SORAFENIB et placebo) se croisent au jour 696 en raison d'un décès dans le groupe traité par APO-SORAFENIB. Comme seulement six patients à risque étaient évaluable (quatre traités par APO-SORAFENIB et deux recevant le placebo) à ce moment, les différences quant à la durée de la survie ne sont pas concluantes.

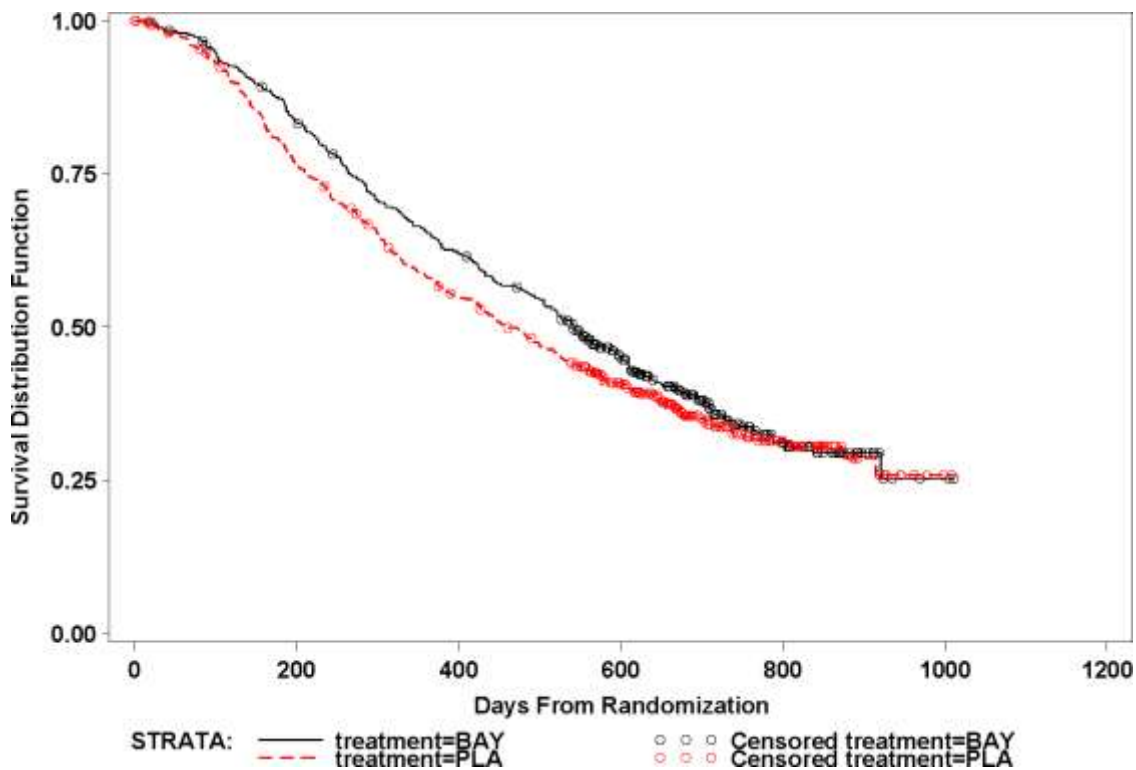
Figure 5 – Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale (deuxième analyse provisoire)



Patients à risque							
SORAFENIB	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 comprimés de sorafenib. Chez les patients qui faisaient au départ partie du groupe placebo, le traitement par de sorafenib a représenté 61 % de l'exposition totale au traitement. La base de données finale (après le passage à de sorafenib) 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 à 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



Survival Distribution Function = fonction de distribution de la survie;  
 Days from randomization = jours depuis la randomisation  
 Strata = strate;  
 Treatment = traitement; Censored treatment = traitement censuré

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 le [tableau 18](#) et le [tableau 19](#), 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 (6). 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 (6).

Le [tableau 18](#) 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 18 – 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)<sup>a</sup>**

	Score de l'échelle FKSI-10	
	Placebo (n = 426)	Sorafenib (n = 425)
Globalement <sup>b</sup>	27,20 (0,23) <sup>c</sup>	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 Bukowski *et al.* (7)

b 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.

c 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 (8). Le questionnaire FACT-G comporte quatre domaines : bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel et bien-être fonctionnel (9). 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 (8).

Le [tableau 19](#) 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 19 – 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)<sup>a</sup>**

	Score du domaine du bien-être physique	
	Placebo (n = 426)	Sorafenib (n = 425)
Globalement <sup>b</sup>	20,65 (0,17) <sup>c</sup>	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 Bukowski *et al.* (7)

b 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.

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

## Étude 100391

### Aspect démographique et organisation de l'étude

L'étude 100391 (10, 11) 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<sup>e</sup> 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 APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB (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 APO-SORAFENIB, 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***

#### **Aspect démographique et organisation de l'étude**

L'étude 14295 ([12](#)) 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 APO-SORAFENIB. 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 le [tableau 20](#)). 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 20 – Données démographiques et caractéristiques au départ (étude 41295, EAI)**

Caractéristique	Sorafenib N = 207	Placebo N = 210
<b>Sexe</b> (n, [%])		
Hommes	104 (50,2 %)	95 (45,2 %)
Femmes	103 (49,8 %)	115 (54,8 %)
<b>Âge</b> (années) au moment de l'inscription		
Médiane (écart)	63,0 (24 à 82)	63,0 (30 à 87)
<b>Indice de performance ECOG</b>		
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 APO-SORAFENIB 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 APO-SORAFENIB 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.

La durée médiane de la SSP a été de 329 jours (10,8 mois) dans le groupe traité par APO-SORAFENIB et de 175 jours (5,8 mois) dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,587; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,454 à 0,758; valeur p bilatérale < 0,0001) (voir le [tableau 21](#) et la [figure 7](#)).

L'effet d'APO-SORAFENIB 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 à 95 %; 0,54, 1,19, valeur p bilatérale de 0,2762; [tableau 21](#)); 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 APO-SORAFENIB ont reçu un traitement ouvert par APO-SORAFENIB.

**Tableau 21 – Données de l'étude 14295 sur l'efficacité contre le cancer différencié de la thyroïde**

Paramètre	APO-SORAFENIB B (EAI, N = 207)	Placebo (EAI, N = 210)	Valeur p <sup>c</sup>	RRI (IC à 95 %)

Survie sans progression (SSP) (médiane, en mois [IC à 95 %]) <sup>a</sup> 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 à 95 %]) <sup>a</sup> 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 à 95 %) <sup>b</sup>	12 % (7,6 %, 16,8 %)	0,5 % (0,01 %, 2,7 %)	< 0,0001	--
Durée médiane de la réponse, en mois (IC à 95 %)	10,2 (7,4, 16,6)	EI	--	--

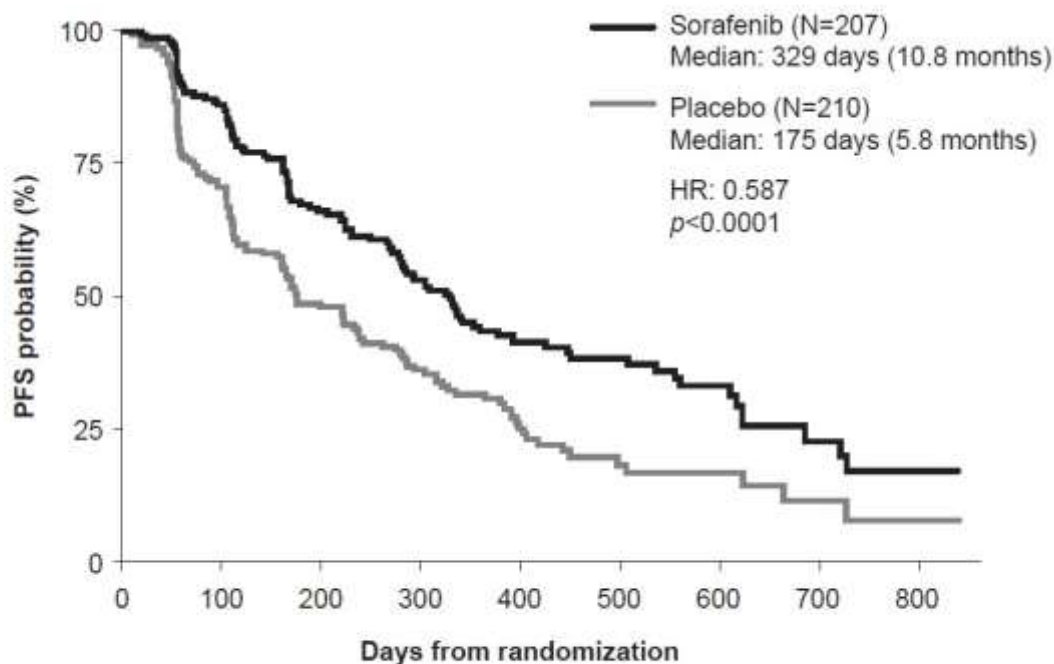
EAI = ensemble d'analyse intégral; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés (APO-SORAFENIB par rapport au placebo); EI = estimation impossible

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 at risk**

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Cette section présente les données sur la pharmacologie du sorafenib chez l'animal qui ne sont pas dérivées des études chez l'humain.

### Pharmacologie non clinique

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- $\beta$ ). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, tandis que KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- $\beta$  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 ([13-15](#)).

### ***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 déhydrobenzopéridol, 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 mcM, de 19 % à une concentration de 3 mcM et de 37 % à une concentration de 10 mcM (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 mcM, de 17,6 ms à une concentration de 10 mcM et de 28,8 ms à une concentration de 20 mcM (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 non clinique**

La pharmacocinétique du sorafenib (absorption, distribution, métabolisme et élimination) a été étudiée chez l'humain et il en est question aux rubriques [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie chez l'humain](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Les données pharmacocinétiques ci-dessous proviennent d'études non cliniques.

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 mcM, 22 mcM, et 29 mcM, respectivement. Le sorafenib inhibe les isoenzymes CYP2B6 et CYP2C8 *in vitro*, les valeurs  $K_i$  étant respectivement de 6 et de 1 à 2 mcM. 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 mcM.

Chez des rates, le sorafenib marqué au  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$ , une quantité remarquable de la radioactivité a été retrouvée dans le lait de rates en lactation.

## **Pharmacologie chez l'humain**

### ***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, la biodisponibilité est semblable à celle obtenue quand il est administré à jeun.

L'administration de sorafenib avec un repas riche en gras 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 (16).

### ***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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [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 [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique non clinique](#) et [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 [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique non clinique](#) et [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 (16).

## TOXICOLOGIE

### Toxicité d'une seule dose et de doses multiples

La dose unique la plus élevée de sorafenib, soit 1 460 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 1 000 mg/kg administrée par voie orale a été bien tolérée, le seul signe de toxicité ayant été les vomissements.

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 des réactions cutanées et une 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/m<sup>2</sup>/jour, ASC<sub>0-24 h</sub> d'environ 34 mg h/L) chez le rat, de 100 mg/kg/jour (300 mg/m<sup>2</sup>/jour, ASC<sub>0-24 h</sub> d'environ 147 mg h/L) chez la souris et de 30 mg/kg/jour (600 mg/m<sup>2</sup>/jour, ASC<sub>0-24 h</sub> 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 deux fois par jour, ou inférieures à celles-ci.

### **Pouvoir carcinogène, génotoxicité, toxicité pour la reproduction**

Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir carcinogène 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 embryo-fœtale 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.

### **Autres données sur la toxicologie**

Selon les résultats d'études sur la toxicité de doses multiples portant sur des animaux en croissance, 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.

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.

## RÉFÉRENCES

1. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, *et al.* BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Mar 1;98(5):326-34.
2. Henderson YC, Ahn SH, Kang Y, Clayman GL. Sorafenib potently inhibits papillary thyroid carcinomas harboring RET/PTC1 rearrangement. *Clin Cancer Res.* 2008 Aug 1;14(15):4908-14.
3. Bayer Inc. Bayer Data on File. Study 11213. West Haven CT: Bayer Pharmaceutical Corporation 2005. Report No.: MRR 00170.
4. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, Stadler WM, Schwartz B, Shan M, *et al.* Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2005 June 1;23(16 Suppl):380.
5. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, *et al.* Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):454-63.
6. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, *et al.* Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol.* 2006 Apr;4(4):191-9.
7. Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007 Jun;30(3):220-7.
8. Cella D. FACIT Manual: Manual of the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT). Measurement System, Version 4. Evanston, IL: Center on Outcomes Research and Education (Core). 2005.
9. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol.* 2006 Feb;17(2):304-12.
10. Ratain MJ, Flaherty KT, Stadler WM, O'Dwyer P, Kaye S, Xiong H, *et al.* Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol.* 2004.
11. Bayer Inc. Bayer Data on File. Study 100391 Part B. West Haven CT: Bayer Pharmaceuticals Corporation 2005. Report No.: MRR 00158.
12. Brose M, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [serial on the Internet]. 2014; 14.
13. Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data. *Curr Pharm Des.* 2002;8(25):2255-7.
14. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004 Oct 1;64(19):7099-109.
15. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D. Sorafenib blocks the

RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 2006;66(24):11851-8.

16. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23(5):965-72.
17. Product Monograph NEXAVAR (sorafenib tablets) 200 mg, Bayer Inc. Control no – 178086, Revision date December 17, 2014

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr APO-SORAFENIB**  
comprimés de sorafenib

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-SORAFENIB et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur APO-SORAFENIB. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### **Emploi du médicament :**

APO-SORAFENIB est utilisé pour traiter le cancer du foie (*carcinome hépatocellulaire*) qui ne peut être retiré par chirurgie.

APO-SORAFENIB est utilisé pour traiter le cancer du rein (*hypertrophie [à cellules claires] localement avancé/métastatique*) chez les adultes quand un traitement systémique échoue ou n'est pas toléré. On ignore si APO-SORAFENIB prolonge la survie globale ou améliore la qualité de vie des patients atteints de cancer du rein.

APO-SORAFENIB est aussi utilisé pour traiter le cancer de la thyroïde chez les patients qui ne répondent plus au traitement par l'iode radioactif.

##### **Effets du médicament :**

APO-SORAFENIB est un *inhibiteur de kinases multiples* qui bloque certaines enzymes qui interviennent dans la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses et dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs.

##### **Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas APO-SORAFENIB si vous êtes allergique (hypersensible) au tosylate de sorafenib ou à tout autre ingrédient d'APO-SORAFENIB.

##### **Ingrédient médicinaux :**

Tosylate de sorafenib

##### **Ingrédients non médicinaux :**

Les autres ingrédients du comprimé sont : anhydride lactose, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

##### **Présentation :**

APO-SORAFENIB est présenté en comprimés contenant 200 mg de sorafenib. Les comprimés APO-SORAFENIB sont pelliculés, ronds, biconvexes et de couleur rouge. Chaque comprimé porte sur un côté les inscriptions « SOR » au-dessus de « 200 », et sur l'autre côté l'inscription « APO ».

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

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

Les comprimés de sorafenib n'ont pas été étudiés chez les patients qui ont une grave maladie du foie.

Les effets secondaires graves possibles d'APO-SORAFENIB comprennent les suivants :

- hypertension
- hémorragie
- crise cardiaque
- perforation gastro-intestinale (de l'intestin)
- atteinte hépatique

AVANT d'utiliser APO-SORAFENIB, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien dans les situations qui suivent.

- Vous souffrez d'hypertension. Comme APO-SORAFENIB peut faire augmenter la pression sanguine, votre médecin vous dira de surveiller votre pression sanguine et pourrait vous prescrire un médicament pour la réduire.
- Vous avez un trouble hémorragique ou prenez de la warfarine. Le traitement par APO-SORAFENIB peut accroître le risque d'hémorragie. Si vous prenez de la warfarine, un médicament qui prévient la formation de caillots en éclaircissant le sang, le risque d'hémorragie pourrait être accru.
- Vous devez subir une chirurgie ou une intervention dentaire ou avez été opéré récemment. APO-SORAFENIB peut altérer la cicatrisation des plaies. Si vous devez subir une chirurgie, on cessera habituellement le traitement par APO-SORAFENIB. Votre médecin décidera quand recommencer le traitement par APO-SORAFENIB.
- Vous avez une maladie des reins ou du foie (en plus du cancer). Si vous avez une grave maladie du foie, les effets secondaires d'APO-SORAFENIB pourraient être plus graves.
- Vous êtes enceinte ou possiblement enceinte, ou songez à tomber enceinte. APO-SORAFENIB peut réduire la fertilité tant chez les hommes que chez les femmes. APO-SORAFENIB peut aussi porter

atteinte au fœtus. Vous devez employer une méthode de contraception efficace pendant le traitement par APO-SORAFENIB.

- Vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par APO-SORAFENIB, car votre enfant pourrait en souffrir.
- Vous avez des antécédents de maladie du cœur.
- Vous présentez un allongement de l'intervalle QT/QTc ou avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc.
- Vous avez des antécédents personnels d'évanouissements.
- Vous avez des antécédents familiaux de mort subite cardiaque avant l'âge de 50 ans.
- Vous présentez un déséquilibre électrolytique (p. ex. faibles taux sériques de potassium ou de magnésium) ou un trouble qui peut entraîner un déséquilibre électrolytique (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation).
- Vous souffrez d'un trouble de l'alimentation ou suivez un régime strict.
- Vous souffrez de diabète.
- Vous souffrez de cancer de la thyroïde, car votre médecin surveillera le taux de calcium et d'hormones thyroïdiennes dans votre sang.

APO-SORAFENIB cause une perturbation de l'activité électrique du cœur appelée allongement de l'intervalle QT/QTc. Cette perturbation se manifeste par une modification du tracé électrocardiographique (ECG). Dans de très rares cas, les médicaments qui perturbent le tracé ECG peuvent causer des anomalies du rythme cardiaque (arythmies/dysrythmies) pouvant entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation que le cœur bat rapidement, fort ou de façon irrégulière), des évanouissements ou le décès. Ces perturbations du rythme cardiaque sont plus susceptibles de survenir chez les patients qui présentent des facteurs de risque tels que la maladie du cœur, ou qui prennent certains médicaments qui interagissent avec APO-SORAFENIB. Le risque est en général plus grand chez les femmes et les personnes de plus de 65 ans. Il est important que vous suiviez les directives de votre médecin pour ce qui est de la posologie et des examens particuliers. En cas de symptômes de perturbation possible du rythme cardiaque, tels qu'étourdissements, palpitations (sensation que le cœur bat rapidement, fort ou de façon irrégulière), évanouissements ou convulsions, vous devez consulter un médecin sans tarder.

Un électrocardiogramme (ECG) et des analyses sanguines pourraient devoir être effectués périodiquement pour déceler tout effet secondaire grave pouvant survenir pendant le traitement par APO-

SORAFENIB.

Pendant le traitement par APO-SORAFENIB, il se pourrait que votre glande thyroïde devienne hypoactive ou hyperactive. Votre médecin en surveillera la fonction par l'entremise d'analyses de sang.

APO-SORAFENIB ne doit pas être administré aux enfants.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec APO-SORAFENIB sont notamment :

- la rifampicine (ROFACT<sup>®</sup>, RIFADIN<sup>®</sup>), un antibiotique;
- le millepertuis commun, une herbe médicinale contre la dépression;
- la phénytoïne (DILANTIN<sup>®</sup>), la carbamazépine (TEGRETOL<sup>®</sup>), la dexaméthasone (MAXIDEX<sup>®</sup>) et le phénobarbital (BELLERGA SPACETABS<sup>®</sup>), des médicaments contre l'épilepsie et d'autres maladies;
- la warfarine (COUMADIN<sup>®</sup>), un anticoagulant utilisé pour prévenir la formation de caillots;
- la doxorubicine (ADRIAMYCIN PFS<sup>®</sup>, CAELYX<sup>®</sup>, MYOCET<sup>®</sup>), le docétaxel (TAXOTERE<sup>®</sup>), l'irinotécan (CAMPTOSAR<sup>®</sup>), le paclitaxel (TAXOL<sup>®</sup>), la carboplatine et la capécitabine (XELODA<sup>®</sup>), qui sont d'autres traitements contre le cancer;
- la néomycine, un antibiotique;
- les médicaments pour le traitement des perturbations du rythme cardiaque;
- les antidépresseurs;
- les antipsychotiques;
- les analgésiques;
- les antibiotiques;
- les médicaments pour le traitement de la nausée et des vomissements;
- les autres anticancéreux;
- les diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination d'eau).

La liste ci-dessus ne comprend pas tous les médicaments qui peuvent accroître le risque d'effets secondaires pendant le traitement par APO-SORAFENIB.

Vous devez dire à votre médecin ou au pharmacien si vous prenez un de ces médicaments ou tout autre médicament, même si ce n'est pas un médicament de prescription (y compris les médicaments en vente libre, les vitamines et les herbes médicinales).

Voir aussi AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Situations dans lesquelles il ne faut pas le prendre, et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

## UTILISATION CONVENABLE DU

### Dose habituelle

La dose habituelle d'APO-SORAFENIB chez les adultes est de deux comprimés à 200 mg deux fois par jour.

### Comment prendre APO-SORAFENIB

Prenez les comprimés APO-SORAFENIB avec un verre d'eau, sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en gras. Conformez-vous toujours aux directives de votre médecin pour la prise d'APO-SORAFENIB. Dans le doute, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien. Vous devez prendre APO-SORAFENIB à peu près toujours à la même heure chaque jour. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

### Surdosage

Si vous (ou une autre personne) avez pris une dose supérieure à celle prescrite, vous devez le dire sans tarder à votre médecin ou communiquer avec le centre antipoison ou le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous.

### Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. Si vous avez oublié une dose, vous ne devez jamais doubler la dose suivante.

### Pendant combien de temps vais-je prendre APO-SORAFENIB?

Le médecin continuera de vous traiter par APO-SORAFENIB tant qu'il jugera que le traitement est avantageux pour vous.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-SORAFENIB peut avoir des effets secondaires, comme tous les médicaments, mais ces effets ne surviennent pas chez tous les patients. Adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien pour avoir des renseignements sur les effets secondaires.

Si vous présentez des symptômes qui vous incommode ou qui ne disparaissent pas ou des effets secondaires graves tels qu'hypertension, hémorragie ou réactions cutanées, communiquez avec votre médecin ou obtenez des soins médicaux dès que possible.

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés au cours d'essais cliniques menés auprès d'hommes et de femmes traités par APO-SORAFENIB.

### Effets secondaires très courants

*(peuvent survenir chez 10 personnes ou plus sur 100)*

- diarrhée
- mal de cœur (*nausées*)
- vomissements
- peau sèche
- constipation
- perte d'appétit
- perte de poids
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- douleur (y compris douleur buccale, douleur abdominale, mal de tête, douleur osseuse, douleur articulaire et douleur musculaire)
- resserrement soudain et irrépressible d'un muscle
- chute des cheveux
- paume des mains ou plante des pieds rouge ou douloureuse (réaction cutanée main-pied)
- démangeaisons ou éruptions cutanées
- peau enflammée, sèche ou squameuse et desquamation
- saignement (*hémorragie*), y compris saignement de la bouche, du nez, de l'estomac, de l'intestin, du rectum, des poumons, de la trachée ou du lit des ongles, et pétéchies
- hypertension ou augmentations de la pression sanguine
- infection
- essoufflement
- inflammation ou sécheresse de la bouche, douleur de la langue

### Effets secondaires courants

*(peuvent survenir chez 1 à 9 personnes sur 100)*

- rougeur du visage
- acné
- maladie pseudogrippale
- inflammation à la base des cheveux
- fièvre
- indigestion ou brûlures d'estomac
- difficulté à avaler
- modifications de la voix
- glande thyroïde hypoactive (hypothyroïdie)
- cancer de la peau
- perturbation du goût
- écoulement nasal
- faibles taux de sodium dans le sang
- dépression
- troubles de l'érection (*impuissance*)
- voix rauque
- crise cardiaque (douleur thoracique intense, essoufflement, sueurs froides, etc.)
- insuffisance rénale
- infection/inflammation de la vésicule biliaire et/ou des canaux biliaires

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés en dehors

d'essais cliniques :

- insuffisance cardiaque (affaiblissement du muscle cardiaque)
- réduction de l'apport sanguin au cœur et crise cardiaque
- grave trouble de la peau avec éruptions cutanées, desquamation et plaies des muqueuses
- maladie pulmonaire interstitielle (altérations des poumons qui entraînent essoufflement et toux) fatale ou menaçant la vie
- augmentation de l'activité thyroïdienne (pouvant entraîner nervosité, battements de cœur rapides, anxiété, transpiration et perte de poids)
- réaction allergique grave causée par une augmentation de la sensibilité à APO-SORAFENIB et pouvant entraîner rougeur du visage, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, enflure, difficulté respiratoire, étourdissements et gêne thoracique
- enflure des tissus sous-cutanés (papules) causée par une réaction allergique, souvent dans la région faciale
- inflammation des poumons pouvant entraîner des problèmes respiratoires
- inflammation du foie
- réaction inflammatoire de la peau d'une partie du corps ayant déjà été exposée au rayonnement.
- inflammation des petits vaisseaux sanguins de la peau entraînant éruption cutanée, érythème et petits points rouges sur la peau (trouble appelé vascularite leucocytoclasique). Ce trouble peut causer des douleurs ou des démangeaisons ou ne causer aucune gêne.
- troubles musculaires dont symptômes de lésions musculaires inexpliquées, tels que crampes, douleur, sensibilité, raideur, faiblesse ou spasme musculaires. Ces troubles pourraient être des signes avant-coureurs d'un rare trouble musculaire (la rhabdomyolyse) pouvant entraîner de graves troubles des reins.
- altération des résultats des analyses sanguines :
  - faible nombre de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes (leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopenie)
  - augmentation temporaire des résultats de certains tests hépatiques (augmentation passagère des transaminases)
  - faibles taux de calcium dans le sang (hypocalcémie)
  - faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
  - taux anormalement élevés de protéines dans l'urine (protéinurie)
  - taux faibles ou élevés de thyroïdostimuline (TSH – hypothyroïdie ou hyperthyroïdie).

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien	
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
<b>Très courants/courants</b>		
Éruptions cutanées, y compris urticaire, rougeur de la peau ou démangeaisons	✓	
Paume des mains ou plante des pieds rouge, douloureuse et enflée, et présence de cloques (réaction cutanée main-pied)		✓
Diarrhée (selles fréquentes et/ou trop liquides)	✓	
Mal de cœur – nausées et/ou vomissements	✓	
Saignement de la bouche ou du nez, sang dans les selles, crachats sanglants, saignement du lit des ongles		✓
Sensation de faiblesse ou de fatigue	✓	
Engourdissement, picotements ou douleur des mains et des pieds	✓	
Fièvre		✓
Douleur articulaire ou musculaire	✓	
Inflammation ou sécheresse de la bouche, douleur de la langue	✓	
Perte de poids	✓	
Difficulté à avaler	✓	
Brûlures d'estomac	✓	
Peau enflammée, sèche ou squameuse et desquamation	✓	
Hypertension		✓
Essoufflement		✓
<b>Peu courants</b>		
Mal d'estomac	✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux		✓
Déshydratation		✓
Écoulement nasal persistant	✓	
Crise cardiaque		✓
Eczéma	✓	
Multiplés éruptions cutanées		✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par APO-SORAFENIB, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Rangez le médicament à température ambiante (entre 15°C et 30 C) dans un endroit sec. Protéger de l'humidité.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption qui figure sur la bouteille.

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 un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

La présente notice a été rédigée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 17 juillet 2019

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-SORAFENIB, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada, le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.