

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAPO-SORAFENIB

Comprimés de sorafénib

Comprimés à 200 mg sorafénib (soit tosylate de sorafénib), voie orale

Inhibiteur de multiples kinases

Antinéoplasique

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

Date d'homologation initiale :
28 novembre 2022

Date de révision :
14 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269485

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune	
--------	--

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES	2
RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées.....	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	27
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : Données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	28
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	33
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	34
9.3	Interactions médicament-comportement.....	35
9.4	Interactions médicament-médicament	35
9.5	Interactions médicament-aliment	38
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	39
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	39
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
10.1	Mode d'action.....	39
10.2	Pharmacodynamie	39
10.3	Pharmacocinétique	40
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	43
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		44
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ESSAIS CLINIQUES	44
14.1	Essais cliniques par indication.....	44
14.3	Études de biodisponibilité comparative	58
15	MICROBIOLOGIE	59
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	59
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	62
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		63

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-SORAFENIB (comprimés de sorafénib) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résecable

Il existe peu de données sur l'innocuité chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la catégorie B de Child-Pugh (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- le traitement du carcinome à cellules rénales (CCR) (à cellules claires) localement avancé ou métastatique chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement systémique antérieur ou qui ne le tolèrent pas.

L'approbation d'APO-SORAFENIB pour le traitement du carcinome à cellules rénales (CCR) (à cellules claires) localement avancé ou métastatique est fondée sur la survie sans progression (SSP) chez les patients à risque faible et intermédiaire (critères pronostiques du MSKCC) ne présentant pas de métastases cérébrales. On n'a pas démontré que les comprimés de sorafénib prolongeaient la survie globale des patients atteints de CCR. Au cours de l'essai clinique pivot ayant comparé les comprimés de sorafénib à un placebo, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes quant à la qualité de vie (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- le traitement des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié (CTD) en progression localement avancé ou métastatique qui est résistant à l'iode radioactif.

L'approbation d'APO-SORAFENIB pour le traitement du CTD est fondée sur la survie sans progression (SSP). On n'a pas démontré que les comprimés de sorafénib prolongeaient la survie globale des patients atteints de CTD (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

APO-SORAFENIB doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience en matière de traitement antinéoplasique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-SORAFENIB est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

APO-SORAFENIB doit être prescrit par un médecin qualifié qui a de l'expérience en matière de traitement antinéoplasique.

Le sorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#));
- hémorragie (y compris du tube digestif et des voies respiratoires; des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie](#));
- ischémie/infarctus cardiaque (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#));
- perforation gastro-intestinale (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal](#));
- hépatite d'origine médicamenteuse (des cas mortels ou menaçant le pronostic vital ont été observés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en fonction de l'âge (65 ans et plus), du sexe ou du poids corporel du patient.
- D'après les résultats d'une étude de phase II, les sujets présentant une insuffisance hépatique de la catégorie B de Child-Pugh présentaient une exposition systémique supérieure à celle des sujets présentant une insuffisance hépatique de la catégorie A de Child-Pugh (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques](#)). Le sorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la catégorie C de Child-Pugh (voir [10 PHARMACOLOGIE](#)

CLINIQUE).

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

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie quotidienne recommandée d'APO-SORAFENIB est de 400 mg (2 comprimés à 200 mg) deux fois par jour (soit une la dose quotidienne totale de 800 mg), sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en matières grasses. 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 de carcinome à cellules rénales***

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

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

Tableau 1 : Modifications préconisées de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CHC et du CCR

Grade ^a	Cas	Modification de la dose d'APO-SORAFENIB
1	Tous	Prendre immédiatement des mesures d'appoint et poursuivre le traitement par APO-SORAFENIB.
2	1 ^{er}	Prendre immédiatement des mesures d'appoint 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 après 28 jours. Si la toxicité ne revient pas à un 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 de 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 ^e ou 3 ^e	Comme pour un 1 ^{er} cas, sauf que la dose d'APO-SORAFENIB doit être

Grade ^a	Cas	Modification de la dose d'APO-SORAFENIB
		indéfiniment réduite à 400 mg par jour.
	4 ^e	La décision d'abandonner le traitement par APO-SORAFENIB dépend du jugement clinique du médecin et des préférences du patient.
3	1 ^{er}	Prendre immédiatement des mesures d'appoint 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 ^e	Comme pour un 1 ^{er} cas, sauf que la dose d'APO-SORAFENIB doit être indéfiniment réduite à 400 mg par jour.
	3 ^e	La décision d'abandonner 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 5](#).

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

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

Si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire, on peut réduire le sorafénib à 400 mg par jour (un comprimé à 200 mg à douze heures d'intervalle [niveau de dose -2]). Si, au niveau de dose -2, une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire, on peut réduire la dose à un comprimé à 200 mg une fois par jour (niveau de dose -3) (voir le [tableau 2](#)). Une fois que les réactions non hématologiques se sont atténuées, on peut augmenter la dose de sorafénib. Le [tableau 3](#) présente les modifications particulières de la dose en cas de toxicité cutanée pendant le traitement du CTD.

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

Niveau de dose	Dose de sorafénib
0	800 mg par (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 (200 mg [un comprimé] deux fois par jour)
-3	200 mg par (200 mg [un comprimé] une fois par jour)

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

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

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 sorafénib si la toxicité cutanée revient au grade 0 ou 1 après au moins 28 jours de traitement par la dose réduite de sorafénib.

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

4.4 Administration

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

4.5 Dose 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 prendre la dose suivante, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais plutôt prendre la dose suivante comme prévu. Si le patient oublie une dose, il ne doit pas doubler la dose suivante.

5 SURDOSAGE

La plus forte dose de sorafénib administrée au cours des essais cliniques a été de 800 mg deux fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose étaient principalement la diarrhée, l'hypertension de grade 3, la dyspnée et les manifestations dermatologiques (éruption cutanée/desquamation).

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la prise d'une dose excessive de sorafénib.

Si on soupçonne une surdose, il faut interrompre le traitement par le sorafénib et administrer des soins de soutien. Il faut périodiquement prendre les signes vitaux et faire un électrocardiogramme (ECG) et une formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. L'équilibre hydro-électrolytique doit être surveillé chez les patients qui présentent des vomissements et de la diarrhée. Le taux sérique de lipase doit être mesuré en présence de douleur abdominale. L'administration de charbon activé peut être appropriée dans certains cas.

Pour traiter une surdose présumée communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés, 200 mg de sorafénib (soit 274 mg de tosylate de sorafénib)	Crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

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

Les comprimés APO-SORAFENIB à 200 mg sont offerts en bouteilles de PEHD contenant 120 comprimés, et en plaquettes alvéolées contenant 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Cancer de la thyroïde différencié

Au cours de l'étude sur le CTD, certains effets indésirables tels que le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopecie, l'hypertension, l'hypocalcémie et le kératoacanthome/carcinome spinocellulaire de la peau ont été beaucoup plus fréquents qu'au cours des études sur le CCR ou le CHC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cancérogénicité et mutagenèse](#), [Appareil cardiovasculaire](#) et [Peau](#)).

Au cours de l'étude sur le CTD, l'interruption de la prise du médicament, la réduction de la dose et l'arrêt permanent ont été plus fréquents chez les patients recevant des comprimés de

sorafénib que chez ceux du groupe placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales – Cancer de la thyroïde différencié](#)). La dose a été modifiée chez 86 % des patients recevant des comprimés de sorafénib (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 % et réduction de la dose chez 12 % des patients). L'arrêt permanent du traitement a été signalé chez 18,8 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 3,8 % des patients sous placebo. Chez les patients recevant des comprimés de sorafénib, la dose a été modifiée pour la première fois après un délai médian de 30 jours (intervalle de 0 à 596 jours). Les effets indésirables les plus fréquents survenus au début du traitement étaient la réaction cutanée main-pied, l'éruption cutanée, la diarrhée, l'hypertension 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 CTD qu'au cours des études sur le CCR ou sur le CHC, même après rajustement en fonction de la durée de l'exposition au sorafénib.

Les comprimés de sorafénib peuvent entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne chez les patients atteints de CTD (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales – Cancer de la thyroïde différencié](#)).

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

Interactions médicament-médicament

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

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

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

Warfarine

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

Complications de la cicatrisation

Aucune étude structurée n'a été menée sur l'effet du sorafénib sur la cicatrisation des plaies. Chez les patients qui subissent une opération importante, on recommande par mesure de précaution d'interrompre temporairement le traitement par le sorafénib. Il existe peu de données cliniques sur le moment de la reprise du traitement après une intervention chirurgicale importante. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par le sorafénib après une intervention chirurgicale importante doit être fondée sur le jugement clinique du

médecin d'une cicatrisation adéquate des plaies.

Cancérogénicité et mutagenèse

Aucune étude sur la cancérogénicité des comprimés de sorafénib n'a été menée.

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

Des effets génotoxiques ont été obtenus avec le sorafénib dans le cadre d'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 du processus de fabrication, qui est également présent dans la substance pharmaceutique finale (< 0,15 %), a eu des effets mutagènes dans un test *in vitro* sur des cellules bactériennes (test d'Ames). Le sorafénib n'a pas été génotoxique dans le test d'Ames (la substance contenait 0,34 % du produit intermédiaire) ni dans un test du micronoyau de souris *in vivo* (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

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

Une prudence particulière s'impose quand on administre 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 au départ, syndromes du QT long congénitaux, antécédents familiaux de mort subite cardiaque avant l'âge de 50 ans, maladies du cœur, antécédents d'arythmie, 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), déficits nutritionnels, diabète sucré, neuropathie autonome, dysfonction hépatique.

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

Ischémie ou infarctus cardiaques

L'ischémie ou l'infarctus cardiaques ont été signalés comme effets indésirables fréquents chez les sujets recevant des comprimés de sorafénib. Les taux d'incidence étaient plus élevés chez les patients recevant des comprimés de sorafénib que chez ceux recevant le placebo, tant au cours des essais pivots sur le CCR qu'au cours de ceux sur le CHC (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients atteints d'une coronaropathie instable ou qui avaient récemment (au cours des 6 derniers mois) subi un infarctus du myocarde ont été exclus de ces études. L'arrêt temporaire ou permanent du traitement par APO-SORAFENIB doit être envisagé chez les patients qui présentent une ischémie ou un infarctus cardiaques.

Réduction de la fréquence cardiaque

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique (n = 31), les comprimés de sorafénib ont été associés à une réduction de la fréquence cardiaque (voir [10.2 Pharmacodynamie – 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 sorafénib. Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement du CCR par des comprimés de sorafénib, une hypertension apparue sous traitement a été signalée chez 17 % des patients traités par le sorafénib et chez 2 % des patients du groupe placebo avant le passage au sorafénib. Les patients répartis au hasard pour recevoir le sorafénib pouvaient continuer de prendre le sorafénib après le passage des patients du groupe placebo au sorafénib. Une hypertension apparue sous traitement a été signalée chez globalement 22 % de ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement du CTD par les comprimés de sorafénib, une hypertension apparue sous traitement a été signalée chez 41 % des patients traités par le sorafénib et chez 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 antihypertenseur standard. Si, malgré un traitement antihypertenseur approprié, une hypertension grave ou persistante ou une crise hypertensive survient, il faut envisager l'arrêt permanent du traitement par le sorafénib. Au début du traitement, la tension artérielle doit être mesurée chaque semaine. Par la suite, il faut la mesurer régulièrement et la traiter, au besoin, conformément à la pratique médicale standard (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche et insuffisance cardiaque

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

Endocrinologie et métabolisme

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

Les comprimés de sorafénib peuvent entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne chez les patients atteints de CTD (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales – Cancer de la thyroïde différencié](#)).

Appareil gastro-intestinal

Perforation gastro-intestinale

La perforation gastro-intestinale est un effet indésirable peu fréquent, ayant été signalée chez moins de 1 % des patients prenant des comprimés de sorafénib. Dans certains cas, elle n'était pas associée à une tumeur intra-abdominale apparente. En cas de perforation gastro-intestinale, il faut arrêter le traitement par APO-SORAFENIB.

Hématologie

Hémorragie

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

Au cours de l'essai clinique de phase III sur le traitement du CHC par les comprimés de sorafénib, une hémorragie a été signalée chez 18,2 % des patients traités par le sorafénib et chez 19,9 % de ceux du groupe placebo. Une hémorragie pulmonaire a été observée chez 4,0 % des patients du groupe placebo et chez 5,2 % de ceux traités par le sorafénib.

Une hémorragie gastro-intestinale a été signalée chez 14,6 % des patients du groupe placebo et chez 11,6 % de ceux traités par le sorafénib. L'incidence signalée des hémorragies jugées liées au médicament par l'investigateur clinicien était de 7,1 % chez les patients traités par le sorafénib et de 3,6 % dans le groupe placebo.

Les hémorragies graves sont peu fréquentes. La fréquence des hémorragies cérébrales a été semblable chez les patients atteints de CCR ou de CHC traités par le sorafénib et chez ceux recevant le placebo. Les hémorragies cérébrales sont peu fréquentes.

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

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que le sorafénib est principalement métabolisé par le foie. D'après les résultats d'une étude de phase II, l'ASC₀₋₈ et la C_{max} étaient plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la catégorie B de Child-Pugh que chez ceux présentant une insuffisance hépatique de la catégorie A de Child-Pugh. Les comprimés de sorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la catégorie C de Child-Pugh (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques](#)). Il existe peu de données sur l'innocuité chez les patients présentant une insuffisance hépatique de la catégorie B de Child-Pugh.

Hépatite médicamenteuse

Des cas d'hépatite médicamenteuse, dont certains ont menacé le pronostic vital ou été mortels, ont été observés après la commercialisation chez des patients recevant des comprimés de sorafénib. L'hépatite provoquée par le sorafénib est caractérisée par une atteinte hépatique de type hépatocellulaire avec augmentation marquée des transaminases, qui est généralement réversible, mais qui peut entraîner une insuffisance hépatique et la mort. Une augmentation de la bilirubine et du RIN peut aussi se produire. Selon une base de données mondiale sur la monothérapie, des lésions hépatiques graves provoquées par le médicament, définies comme des taux élevés de transaminases supérieurs à 20 fois la limite supérieure de la normale ou des augmentations des transaminases produisant des séquelles cliniques importantes (par exemple une augmentation du RIN, une ascite mortelle ou une transplantation), ont été signalées chez deux patients sur 3 357 (0,06 %). Le délai d'apparition 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 du CHC et du CCR par les comprimés de sorafénib, l'augmentation du taux de lipase sérique était fréquente dans les groupes traités par le sorafénib et chez ceux recevant le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le diagnostic de pancréatite ne doit pas être posé uniquement d'après des anomalies des épreuves de laboratoire. Au cours de l'essai clinique sur le traitement du CCR par les comprimés de sorafénib, des signes cliniques de pancréatite ont été signalés chez 4 patients (0,9 %) traités par le sorafénib (grade 4 : 2 patients; grade 1 ou 2 : 2 patients) et chez 1 patient (grade 2) du groupe placebo avant le passage au sorafénib. Les patients répartis au hasard pour recevoir le sorafénib pouvaient continuer de prendre le sorafénib après le passage des patients du groupe placebo au sorafénib. 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 du CHC par les comprimés de sorafénib, une pancréatite clinique a été signalée chez un patient traité par le sorafénib (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Infections

Des effets indésirables de type infection (tous grades confondus) ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par le sorafénib que chez les patients sous placebo. De même, des effets indésirables de type infection de grade 3 à 5 ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par le sorafénib que chez les patients sous placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

Au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite, il faut effectuer une formule sanguine 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 sorafénib, une surveillance régulière s'impose, car des changements du temps de prothrombine et du RIN 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 sorafénib. Lorsqu'on administre le sorafénib à des patients atteints de cancer de la thyroïde différencié, la mesure mensuelle du taux de thyrostimuline (TSH) est recommandée, car le sorafénib peut entraver le freinage d'origine exogène de la sécrétion thyroïdienne (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Données hématologiques et biochimiques anormales – Cancer de la thyroïde différencié](#)).

Lorsqu'on administre le sorafénib à des patients atteints de cancer de la thyroïde différencié, on recommande une surveillance étroite de la calcémie. Au cours des essais cliniques, l'hypocalcémie était plus fréquente et plus grave chez les patients atteints de cancer de la thyroïde différencié, surtout ceux qui avaient des antécédents d'hypoparathyroïdie, que chez les patients atteints de CCR ou de CHC (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction neurologique

Au cours de l'essai clinique sur traitement du CCR par les comprimés de sorafénib, une neuropathie sensorielle a été signalée chez 67 patients (14,8 %) traités par le sorafénib et chez 32 patients (7,1 %) sous placebo. Cette neuropathie était généralement 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 CTD par les comprimés de sorafénib, une neuropathie sensorielle, généralement considérée comme étant de grade 1, a été signalée chez 30 patients (14,5 %) traités par le sorafénib et chez 13 patients (6,2 %) sous

placebo.

Fonction rénale

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

Une surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique est souhaitable chez les patients exposés au dysfonctionnement rénal.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les résultats d'études chez l'animal indiquent que le sorafénib peut nuire à la fertilité chez les mâles et les femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Pharmacologie](#)).

Appareil respiratoire

Des cas d'événements évoquant une pneumopathie interstitielle (notamment une pneumonite, une pneumonie radique, une détresse respiratoire aiguë, une pneumonie interstitielle et une inflammation pulmonaire) ont été signalés après la commercialisation du comprimé de sorafénib, dont certains ont menacé le pronostic vital ou ont été mortels.

Peau

La réaction cutanée main-pied (syndrome main-pied, ou érythrodysesthésie palmoplantaire) et l'éruption cutanée représentent les effets indésirables les plus fréquents associés au sorafénib. L'éruption cutanée et la réaction cutanée main-pied sont généralement de grade 1 et 2 et apparaissent généralement au cours des 12 premières semaines de traitement par le sorafénib (pour la détermination du grade de la réaction cutanée main-pied, voir le [tableau 5](#)). Le traitement des effets toxiques cutanés est en général facile et peut comprendre l'utilisation de médicaments topiques pour soulager les symptômes, l'arrêt temporaire du traitement ou la modification de la dose de sorafénib ou, en cas de réactions graves ou persistantes, l'arrêt permanent du traitement par le sorafénib. Au cours de l'essai clinique sur le traitement du DTD par les comprimés de sorafénib, une réaction cutanée main-pied a été signalée plus souvent (tous grades confondus : 76 %, grade 3 : 20 %) qu'au cours de l'essai clinique sur le CCR (tous grades confondus : 34 %, grade 3 : 6 %) et de l'essai clinique sur le CHC (tous grades confondus : 21 %, grade 3 : 8 %).

Des cas de nécrolyse épidermique toxique ont été observés après le traitement par le sorafénib, dont certains ont menacé le pronostic vital ou ont été mortels. De tels effets indésirables sont peu fréquents ou très peu fréquents (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été effectuée chez les femmes enceintes utilisant le sorafénib. Chez les animaux, le sorafénib s'est révélé tératogène et embryotoxique.

Une méthode de contraception appropriée 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 une malformation grave (tératogénicité), un retard de croissance et la mort fœtale (embryotoxicité).

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) considérés comme étant liés aux comprimés de sorafénib chez les patients atteints de CHC, de CCR ou de CTD sont la diarrhée, la fatigue, l'infection, l'alopécie, la réaction cutanée main-pied, l'éruption cutanée/la desquamation, la

perte de poids, l'anorexie, les nausées, la douleur abdominale, l'hypertension et l'hémorragie.

De plus, les événements indésirables importants sur le plan médical suivants ont été signalés peu fréquemment au cours des essais cliniques sur les comprimés de sorafénib : hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque, arythmie et thromboembolie. Le lien 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 sorafénib. L'hypertension était généralement légère ou modérée, survenait peu après le début du traitement et répondait au traitement antihypertenseur standard (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La réaction cutanée main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), la fatigue, l'alopecie, l'infection et l'éruption cutanée représentent les effets indésirables les plus fréquents associés au sorafénib. L'éruption cutanée et la réaction cutanée main-pied sont généralement de grade 1 et 2 et apparaissent généralement au cours des 12 premières semaines de traitement par le sorafénib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les critères utilisés pour déterminer le grade de la réaction cutanée main-pied figurent au [tableau 5](#).

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

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

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

Le [tableau 6](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients atteints de CHC et plus souvent chez ceux traités par les comprimés de sorafénib que chez ceux du groupe placebo au cours de l'étude 100554. Les effets indésirables sont présentés selon la version 3.0 de l'échelle CTCAE.

Des événements indésirables de grade 3 selon l'échelle CTCAE ont été signalés chez 39 % des

patients recevant des comprimés de sorafénib comparativement à 24 % de ceux du groupe placebo. Des événements indésirables de grade 4 selon l'échelle CTCAE ont été signalés chez 6 % des patients recevant des comprimés de sorafénib comparativement à 8 % de ceux du groupe placebo.

Tableau 6 : Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux recevant des comprimés de sorafénib que chez ceux du groupe placebo – étude 100554 (CHC)

Effet indésirable ^a selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI- CTCAE	Comprimés de sorafénib, n = 297			Placebo, n = 302		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tout effet indésirable	98	39	6	96	24	8
Appareil cardiaque, général						
Tout effet indésirable	17	2	< 1	8	5	1
Symptômes constitutionnels						
Tout effet indésirable	62	13	1	57	15	3
Fatigue	46	9	1	45	12	2
Perte de poids	30	2	0	10	1	0
Peau et annexes cutanées						
Tout effet indésirable	52	10	0	32	1	0
Éruption cutanée/desquamation	19	1	0	14	0	0
Prurit	14	< 1	0	11	< 1	0
Réaction cutanée main- pied ^d	21	8	0	3	< 1	0
Peau sèche	10	0	0	6	0	0
Alopécie	14	0	0	2	0	0
Appareil gastro-intestinal						
Tout effet indésirable	82	23	< 1	62	18	1
Diarrhée	55	10	< 1	25	2	0
Anorexie ^b	29	3	0	18	3	< 1
Nausées	24	1	0	20	3	0
Vomissements	15	2	0	11	2	0
Constipation	14	0	0	10	0	0
Mucosite/stomatite	11	< 1	0	5	< 1	0
Sphère hépatobiliaire/pancréas						
Tout effet indésirable	18	5	3	17	5	2
Dysfonction hépatique ^c	11	2	1	8	2	1
Infection						
Tout effet indésirable	24	4	0	19	3	1
Appareil locomoteur/tissus mous						
Tout effet indésirable	15	3	< 1	9	2	1
Douleur						
Tout effet indésirable	60	16	< 1	54	12	2
Douleur, abdomen	31	9	0	26	5	1
Respiration/voies respiratoires supérieures						
Tout effet indésirable	27	4	0	18	3	< 1

a. Au cours de l'étude 100554 (CHC), le taux d'ascite était semblable chez les patients traités par le

sorafénib et ceux du groupe placebo.

- b. Des événements indésirables de grade 5 ont été signalés chez 0,7 % des patients traités par le sorafénib et chez 0 % des patients sous placebo.
- c. Des événements indésirables de grade 5 ont été signalés chez 3,7 % des patients traités par le sorafénib et chez 2,3 % des patients sous placebo.
- d. Le grade de la réaction cutanée main-pied a été déterminé selon les définitions du [tableau 5](#).

Une hypertension a été signalée chez 9 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 4 % de ceux du groupe placebo. Une hypertension de grade 3 selon l'échelle CTCAE a été signalée chez 4 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 1 % de ceux du groupe placebo. Aucun patient n'a signalé d'effet indésirable de grade 4 selon l'échelle CTCAE dans l'un ou l'autre des groupes.

Une hémorragie a été signalée chez 18 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 20 % de ceux du groupe placebo. Les hémorragies de grade 3 et 4 selon l'échelle CTCAE ont également été plus fréquentes dans le groupe placebo (hémorragie de grade 3 selon l'échelle CTCAE chez 3 % des patients traités par APO-SORAFENIB et chez 5 % de ceux du groupe placebo et hémorragie de grade 4 selon l'échelle CTCAE chez 2 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 4 % de ceux du groupe placebo). Une hémorragie provenant de varices œsophagiennes a été signalée chez 2 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 4 % des patients sous placebo.

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

Une insuffisance rénale a été signalée chez 0,3 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 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 recevant des comprimés de sorafénib et chez 2 % des patients du groupe placebo. Des effets indésirables de grade 3 selon l'échelle CTCAE ont été signalés chez moins de 1 % des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 0 % de ceux du groupe placebo. Aucun effet indésirable de grade 4 selon l'échelle CTCAE n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes. Un sujet a présenté un effet indésirable de grade 5 selon l'échelle CTCAE (suicide) dans le groupe recevant des comprimés de sorafénib. Quatre sujets (1 %) ont présenté une syncope de grade 3 selon l'échelle CTCAE dans le groupe recevant des comprimés de sorafénib. L'incidence des effets indésirables semblables dans le groupe placebo était 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 recevant des comprimés de sorafénib et chez 8 % (grade 3 : 2 %) de ceux du groupe placebo.

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

Un épanchement pleural a été signalé chez 4 % (grade 3 : 1 %) des patients recevant des comprimés de sorafénib et chez 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 les comprimés de sorafénib et chez 1 % (grade 3 : 0 %) de ceux du groupe placebo.

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

Effets indésirables au cours de l'essai clinique sur le cancer de la thyroïde différencié

Au cours de l'essai clinique de phase III sur le CTD, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir les comprimés de sorafénib (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 les comprimés de sorafénib et de 28 semaines chez les patients du groupe placebo. La dose a été modifiée chez 86 % des patients traités par les comprimés de sorafénib (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 les comprimés de sorafénib, la dose a été modifiée pour la première fois après un délai médian de 30 jours (intervalle de 0 à 596 jours).

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

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

Tableau 7 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par le sorafénib 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 sorafénib, n = 207			Placebo, n = 209		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Appareil cardiaque, général						
Hypertension	41	10	0	12	2	0
Symptômes constitutionnels						
Fatigue	50	5	< 1	25	1	0
Perte de poids	47	6	0	14	1	0
Fièvre	11	1	< 1	5	0	0
Peau et annexes cutanées						
Réaction cutanée main-pied ^a	76	20	0	10	0	0
Alopécie	67	0	0	8	0	0
Éruption cutanée/desquamation	50	5	0	11	0	0
Prurit	21	1	0	11	0	0
Peau sèche	14	< 1	0	6	0	0
Appareil gastro-intestinal						
Diarrhée	69	5	< 1	15	1	0
Anorexie	32	2	0	5	0	0
Mucosite, cavité buccale	23	< 1	< 1	3	0	0
Nausées	21	0	0	11	0	0
Constipation	15	0	0	8	< 1	0
Vomissements	11	< 1	0	6	0	0
Infection						
Infection (toute infection)	32	4	0	19	2	0
Douleur						
Douleur, tête/céphalée	18	0	0	7	0	0
Douleur, membre	14	< 1	0	9	< 1	0
Douleur, abdomen	14	1	0	4	< 1	0
Douleur, autre	11	< 1	0	8	< 1	0
Douleur, gorge/pharynx/larynx	10	0	0	4	0	0
Métabolisme/épreuves de laboratoire						
Hypocalcémie	19	6	3	5	< 1	1
Augmentation de l'ALT	13	2	< 1	4	0	0
Augmentation de l'AST	11	1	0	2	0	0
Neuropathie						
Neuropathie sensorielle	14	1	0	6	0	0
Respiration/voies respiratoires supérieures						
Modifications de la voix	12	< 1	0	3	0	0

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

Effets indésirables au cours de l'essai clinique sur le carcinome à cellules rénales (CCR)

Au cours de l'étude pivot (étude 11213), d'après les résultats de l'analyse de la SSP prévue, 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 8](#) présente tous les effets indésirables apparus sous traitement qui ont été signalés chez au moins 10 % des patients au moment du passage au comprimés de sorafénib au cours de l'essai clinique de phase III.

Tableau 8 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients recevant des comprimés de sorafénib – 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 grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tout effet indésirable	95	31	7	86	22	6
Appareil cardiovasculaire, général						
Hypertension	17	3	< 1	2	< 1	0
Symptômes constitutionnels						
Fatigue	37	5	< 1	28	3	< 1
Perte de poids	10	< 1	0	6	0	0
Peau et annexes cutanées						
Éruption cutanée/desquamation	40	< 1	0	16	< 1	0
Réaction cutanée main-pied ^a	30	6	0	7	0	0
Alopécie	27	< 1	0	3	0	0
Prurit	19	< 1	0	6	0	0
Peau sèche	11	0	0	4	0	0
Symptômes gastro-intestinaux						
Diarrhée	43	2	0	13	< 1	0
Nausées	23	< 1	0	19	< 1	0
Anorexie	16	< 1	0	13	1	0
Vomissements	16	< 1	0	12	1	0
Constipation	15	< 1	0	11	< 1	0
Hémorragie/saignement						
Hémorragie – tous les sièges	15	2	0	8	1	< 1
Infection						

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	Comprimés de sorafénib, n = 451			Placebo, n = 451		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Tout effet indésirable	23	4	< 1	15	2	0
Neuropathie						
Neuropathie sensorielle	13	< 1	0	6	< 1	0
Douleur						
Douleur, abdomen	11	2	0	9	2	0
Douleur, articulations	10	2	0	6	< 1	0
Douleur, céphalée	10	< 1	0	6	< 1	0
Respiration						
Dyspnée	14	3	< 1	12	2	< 1
Toux	13	< 1	0	14	< 1	0

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

L'incidence des événements d'ischémie/d'infarctus cardiaques apparus sous traitement était plus élevée chez les patients traités par les comprimés de sorafénib (4,9 %) que chez ceux du groupe placebo (0,4 %).

La fréquence des effets indésirables (y compris ceux associés à la maladie évolutive) ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement était semblable dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib et le groupe placebo (10 % des patients sous comprimés de sorafénib et 8 % des patients sous placebo).

D'après les 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 le sorafénib. Les patients chez qui le traitement par les comprimés de sorafénib avait produit un bienfait clinique pouvaient poursuivre le traitement par le sorafénib 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 du CCR localement avancé/métastatique, 216 sujets qui avaient au départ été répartis au hasard pour recevoir le placebo étaient passés au groupe traité par le sorafénib après l'analyse de la SSP.

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

Au moment de l'analyse de l'ensemble final des données, soit après le passage du placebo au sorafénib, des effets indésirables apparus sous traitement avaient été signalés chez 442 (97,8 %) des patients répartis au hasard pour recevoir le sorafénib et 212 (98,1 %) des 216 patients qui étaient passés du placebo au sorafénib. L'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 apparus sous traitement était également semblable dans ces deux groupes de

patients. Des effets indésirables qui, selon l'investigateur clinicien, étaient attribuables au médicament à l'étude ont été signalés chez 392 sujets répartis au hasard pour recevoir le sorafénib (86,7 %) et 173 des sujets qui étaient passés du placebo au sorafénib (80,1 %). La durée médiane du traitement chez les patients répartis au hasard pour recevoir le sorafénib et ceux qui étaient passés du placebo au sorafénib était de 40,1 semaines. Les sujets du groupe placebo ont pris le placebo pendant une durée médiane de 12 semaines avant de passer au sorafénib. Comme on pouvait s'y attendre en raison de la plus longue durée du traitement par le sorafénib, un plus grand nombre d'effets toxiques ont atteint le seuil des 10 % qu'au cours de l'analyse de la SSP (voir le [tableau 8](#)).

Tableau 9 : Effets indésirables apparus sous traitement chez au moins 10 % des patients traités par les comprimés de sorafénib selon l'analyse de l'ensemble final des données – étude 11213

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

Effet indésirable selon la terminologie de la version 3 de l'échelle NCI-CTCAE	Comprimés de sorafénib, n = 451		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Douleur, articulations	13	2	0
Douleur, céphalée	12	1	0
Douleur, os	13	1	0
Douleur, dos	12	2	0
Douleur, muscles	11	1	0
Respiration	44	8	2
Dyspnée	23	5	1
Toux	20	1	0

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

Effets indésirables du médicament au cours de divers essais cliniques

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables du médicament et les anomalies des épreuves de laboratoire qui se sont manifestés au cours des essais cliniques sur les comprimés de sorafénib (très fréquents : 10 % ou plus, fréquents : 1 à moins de 10 %, peu fréquents : 0,1 % à moins de 1 %) :

Tableau 10 : Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et anomalies des épreuves de laboratoire

Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquents</i> : lymphopénie, leucopénie. <i>Fréquents</i> : neutropénie, anémie, thrombopénie.
Troubles cardiaques	<i>Fréquents</i> : ischémie ou infarctus du myocarde ^a , insuffisance cardiaque congestive ^a .
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu fréquents</i> : acouphène.
Troubles endocriniens	<i>Fréquents</i> : hypothyroïdie.
Troubles gastro-intestinaux	<i>Très fréquents</i> : constipation, diarrhée, nausées, vomissements. <i>Fréquents</i> : reflux gastro-œsophagien, stomatite (notamment sécheresse de la bouche et glossodynies), dyspepsie, dysphagie, mucosite buccale. <i>Peu fréquents</i> : pancréatite, gastrite, perforations gastro-intestinales ^a .
Troubles généraux et réactions au point d'administration	<i>Très fréquents</i> : asthénie, fatigue, douleur asthénie, fatigue, douleur (notamment douleur buccale, abdominale, osseuse et tumorale et céphalée), fièvre. <i>Fréquents</i> : syndrome pseudo-grippal, inflammation des muqueuses.
Troubles hépatobiliaires	<i>Fréquents</i> : cholécystite, cholangite. <i>Peu fréquents</i> : augmentation de la bilirubine, ictère.
Troubles du système immunitaire	<i>Peu fréquents</i> : réactions d'hypersensibilité (notamment réactions cutanées et urticaire), réaction anaphylactique.
Infections et infestations	<i>Très fréquents</i> : infection. <i>Fréquents</i> : folliculite.
Investigations	<i>Très fréquents</i> : augmentation de l'amylase, augmentation de la lipase, perte de poids. <i>Fréquents</i> : augmentation passagère

	des transaminases. <i>Peu fréquents</i> : augmentation passagère de la phosphatase alcaline sanguine, RIN anormal, taux de prothrombine anormal (Remarque : Les augmentations de la lipase sont très fréquentes [41 %]; un diagnostic de pancréatite ne doit pas être posé uniquement d'après des valeurs d'épreuves de laboratoire anormales.)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquents</i> : anorexie, hypophosphatémie. <i>Fréquents</i> : hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie. <i>Peu fréquents</i> : déshydratation.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	<i>Très fréquents</i> : arthralgie. <i>Fréquents</i> : myalgie, spasmes musculaires.
Troubles du système nerveux	<i>Fréquents</i> : dysgueusie, neuropathie sensorielle périphérique. <i>Peu fréquents</i> : leucoencéphalopathie postérieure réversible ^a .
Troubles psychiatriques	<i>Fréquents</i> : dépression.
Troubles rénaux et urinaires	<i>Fréquents</i> : insuffisance rénale ^b , protéinurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	<i>Fréquents</i> : dysfonction érectile. <i>Peu fréquents</i> : gynécomastie.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	<i>Fréquents</i> : dysphonie, rhinorrhée.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	<i>Très fréquents</i> : éruption cutanée, alopecie, réaction cutanée main-pied, prurit, érythème, peau sèche. <i>Fréquents</i> : dermatite exfoliative, acné, desquamation, kératoacanthome/carcinome spinocellulaire de la peau, hyperkératose. <i>Peu fréquents</i> : eczéma, érythème polymorphe.
Troubles vasculaires	<i>Très fréquents</i> : hémorragies (notamment hématome, épistaxis, hémorragie buccale, pulmonaire ^a , des voies respiratoires ^a , des voies gastro-intestinales ^a et, rarement, cérébrale ^a), hypertension. <i>Fréquents</i> : bouffées vasomotrices. <i>Peu fréquents</i> : crise hypertensive ^a .

a Ces effets indésirables peuvent menacer le pronostic vital ou être mortels. De tels effets indésirables sont peu fréquents ou très peu fréquents.

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

Autres renseignements sur certains effets indésirables du médicament

Insuffisance cardiaque congestive : Au cours d'essais cliniques commandités par l'entreprise, l'insuffisance cardiaque congestive a été signalée comme effet indésirable chez 1,9 % des patients traités par le sorafénib (n = 2 276). Au cours de l'étude 11213 (traitement du CCR), des effets indésirables compatibles avec une l'insuffisance cardiaque congestive ont été signalés chez 1,7 % des patients traités par le sorafénib et chez 0,7 % des patients recevant le placebo. Au cours de l'étude 100554 (traitement du CHC), de tels effets ont été signalés chez 0,99 % des patients traités par le sorafénib et chez 1,1 % des patients recevant le placebo.

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : Données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données hématologiques et biochimiques anormales – CHC

Le [tableau 11](#) présente les données hématologiques et biochimiques anormales signalées chez au moins 10 % des patients et plus souvent chez ceux recevant des comprimés de sorafénib que chez ceux du groupe placebo.

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

	Comprimés de sorafénib n = 297		Placebo, n = 302	
	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %
Affections hématologiques et du système lymphatique				
RIN	42	4	34	2
Lymphopénie	47	6	42	6
Neutropénie	11	1	14	< 1
Hémoglobine	59	3	64	3

	Comprimés de sorafénib n = 297		Placebo, n = 302	
	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %
Plaquettes	46	4	41	< 1
Investigations				
Lipase	40	9	37	9
Amylase	34	2	29	3
Troubles hépatobiliaires				
ALT	69	3	68	8
AST	94	16	91	17
Bilirubinémie	47	10	45	11
Hypoalbuminémie	59	0	47	0
Phosphatase alcaline	82	6	83	8
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypophosphatémie	35	11	11	3

ALT : alanine aminotransférase, ASR : aspartate aminotransférase, RIN : rapport international normalisé

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

L'hypophosphatémie a été fréquente, ayant été observée chez 35 % des patients traités par les comprimés de sorafénib par rapport à 11 % des patients sous placebo; une hypophosphatémie de grade 3 selon l'échelle CTCAE (1 à 2 mg/dL) est survenue chez 11 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 3 % de ceux du groupe placebo; 1 cas d'hypophosphatémie de grade 4 selon l'échelle CTCAE (< 1 mg/dL) a été signalé dans le groupe placebo. L'étiologie de l'hypophosphatémie associée aux comprimés de sorafénib n'est pas connue.

Les augmentations des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques étaient comparables dans les deux groupes de l'étude. Une augmentation de l'AST a été observée chez 94 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 91 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'AST de grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE ont été signalées chez 16 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 17 % de ceux du groupe placebo. Une augmentation de l'ALT a été observée chez 69 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 68 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations de l'ALT de grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE ont été signalées chez 3 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 8 % de ceux du groupe placebo. Une augmentation de la bilirubine a été observée chez 47 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 45 % de ceux du

groupe placebo. Des augmentations de la bilirubine de grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE ont été signalées chez 10 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 11 % de ceux du groupe. Une hypoalbuminémie a été observée chez 59 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 47 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'hypoalbuminémie du grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE dans aucun des deux groupes.

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

Des augmentations du RIN ont été observées chez 42 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 34 % de ceux du groupe placebo. Des augmentations du RIN de grade 3 selon l'échelle CTCAE ont été signalées chez 4 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 2 % de ceux du groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas d'augmentation du RIN de grade 4 selon l'échelle CTCAE dans aucun des deux groupes.

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

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

Une thrombopénie a été observée chez 46 % des patients traités par les comprimés de sorafénib et chez 41 % de ceux du groupe placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE a été signalée chez 4 % des patients traités par le sorafénib et chez moins de 1 % de ceux du groupe placebo.

Parmi les anomalies des résultats des épreuves hématologiques qui figurent au [tableau 11](#) ci-dessus, certaines ont également été signalées comme des effets indésirables. Le taux global d'effets hématologiques apparus en cours de traitement était de 13 % chez les patients traités par le sorafénib et de 12 % chez ceux du groupe placebo. Parmi ces effets indésirables, 3 % (chez les patients traités par le sorafénib) et 2 % (chez les patients du groupe placebo) ont été signalés comme des effets indésirables graves apparus sous traitement.

Une hypokaliémie a été signalée chez 9,5 % des patients traités par le sorafénib par rapport à 5,9 % de ceux du groupe placebo. La plupart des cas d'hypokaliémie étaient de faible grade (grade 1 selon l'échelle CTCAE). Une hypokaliémie de grade 3 selon l'échelle CTCAE est survenue chez 0,4 % des patients traités par le sorafénib et chez 0,7 % de ceux du groupe placebo. Aucun cas d'hypokaliémie de grade 4 n'a été signalé.

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

Données hématologiques et biochimiques anormales – CTD

Au début de l'étude sur le CTD, 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 les comprimés de sorafénib par rapport à 15 % des patients du groupe placebo. Le taux maximal médian de TSH était de 1,6 mU/L chez les patients chez qui le freinage de la sécrétion thyroïdienne a été altéré pendant la prise des comprimés de sorafénib, 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 sorafénib par rapport à 11,0 % de ceux du groupe placebo. La plupart des cas d'hypocalcémie étaient de faible grade. Une hypocalcémie de grade 3 selon l'échelle CTCAE est survenue chez 6,8 % des patients traités par le sorafénib et chez 1,9 % des patients du groupe placebo, et une hypocalcémie de grade 4 selon l'échelle CTCAE est survenue chez 3,4 % des patients traités par le sorafénib et chez 1,0 % des patients du groupe placebo. Le [tableau 12](#) présente les autres anomalies pertinentes sur le plan clinique des résultats des épreuves de laboratoire observées au cours de l'étude 14295.

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

Paramètres (% des échantillons analysés)	Comprimés de sorafénib, n = 207			Placebo, n = 209		
	Tous grades confondus ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a	Tous grades confondus ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	31	< 1	0	23	< 1	0
Thrombopénie	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
Troubles hépatobiliaires						
Hypoalbuminémie	21	< 1	0	11	0	0
Augmentation de la bilirubine	9	0	0	5	0	0
Augmentation de l'ALT	59	3	1	24	0	0
Augmentation de l'AST	54	1	1	15	0	0
Investigations						
Augmentation de l'amylase	13	2	1	6	0	1
Augmentation de la lipase	11	2	0	3	< 1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						

Paramètres (% des échantillons analysés)	Comprimés de sorafénib, n = 207			Placebo, n = 209		
	Tous grades confondus ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a	Tous grades confondus ^a	Grade 3 ^a	Grade 4 ^a
Hypocalcémie	36	7	3	11	2	1
Hyponatrémie	11	3	0	2	< 1	0
Hypokaliémie	18	2	0	2	0	0
Hypophosphatémie ^b	19	13	0	2	1	0

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

b L'étiologie de l'hypophosphatémie associée aux comprimés de sorafénib n'est pas connue.

Données hématologiques et biochimiques anormales – CCR

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

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

Une hypokaliémie a été signalée chez 5,4 % des patients traités par le sorafénib par rapport à 0,7 % de ceux du groupe placebo. La plupart des cas d'hypokaliémie étaient de faible grade (grade 1 selon l'échelle CTCAE). Une hypokaliémie de grade 3 selon l'échelle CTCAE est survenue chez 1,1 % des patients traités par le sorafénib et chez 0,2 % de ceux du groupe placebo. Aucun cas d'hypokaliémie de grade 4 n'a été signalé.

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

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

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés depuis l'homologation des comprimés de sorafénib. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque¹

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson, réaction cutanée de rappel après radiothérapie, vascularite leucocytoclasique, nécrolyse épidermique toxique^b

Affections hématologiques et du système lymphatique : Des cas de dissection artérielle et d'anévrisme artériel (dont une rupture) ont été associés à l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase du VEGFR, dont APO-SORAFENIB.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie et subit 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

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer APO-SORAFENIB de façon concomitante avec un autre médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc 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 ou la survenue de torsades de pointes) : antiarythmiques des classes IA, III et IC; anthracyclines (y compris un traitement antérieur par ces médicaments), inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de l'histone déacétylase, antipsychotiques, antidépresseurs, opioïdes, macrolides, quinolones, antipaludéens, antifongiques azolés, dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-HT3 et stimulants bêta2-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.

Il ne s'agit pas là d'une liste exhaustive des médicaments qui peuvent interagir avec le

¹ Des cas menaçant le pronostic vital et mortels ont été observés.

sorafénib. Il faut consulter des sources de renseignements à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui peuvent allonger l'intervalle QT/QTc ou perturber l'équilibre électrolytique, ainsi que les plus vieux médicaments pour lesquels ces effets viennent d'être démontrés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)) et [10.2 Pharmacodynamie – Allongement de l'intervalle QT](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 14 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

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

Nom propre/ dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>sorafénib inhibe la glucuronidation par les voies des isoenzymes UGT1A1 ($K_i = 1 \mu\text{M}$) et UGT1A9 ($K_i = 2 \mu\text{M}$). L'administration concomitante de sorafénib et d'irinotécane, 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 sorafénib.</p>	<p>recommandée lorsque le sorafénib est administré avec des composés qui sont principalement métabolisés/éliminés par les isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9 (p. ex. l'irinotécane) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
Néomycine	EC	<p>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 sorafénib (voir 10.3 Pharmacocinétique – Métabolisme et élimination), ce qui réduit l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires en bonne santé traités pendant 5 jours par la néomycine, la biodisponibilité moyenne du sorafénib a été réduite de 54 %. La signification clinique de ces résultats est inconnue. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés, mais dépendront probablement de leur capacité à réduire l'activité de la glucuronidase (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>	<p>L'administration concomitante de néomycine peut réduire la biodisponibilité du sorafénib (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)</p>

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

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Chez des sujets qui recevaient un traitement à long terme par la rifampicine, l'administration d'une seule dose de sorafénib a réduit de 24 % l'ASC combinée du sorafénib et de son principal métabolite actif. La signification 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], phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et dexaméthasone) peuvent également accroître le métabolisme du sorafénib et ainsi réduire l'exposition à ce médicament.

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 sorafénib.

Substrats sélectifs d'isoenzymes du CYP

Des études menées sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que le sorafénib est un inhibiteur compétitif des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19 *in vitro*. Toutefois, après quatre semaines de traitement par le sorafénib, l'administration concomitante de sorafénib 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 sorafénib n'est ni un inducteur, ni un inhibiteur de ces isoenzymes du cytochrome P450.

Inhibiteurs de l'isoenzyme UGT1A9

Une étude *in vitro* a révélé qu'un certain nombre de médicaments influent sur la glucuronidation du sorafénib médiée par l'isoenzyme UGT1A9, la CI_{50} étant inférieure à 100 mCM. Ce sont l'atorvastatine ($CI_{50} = 67$ mCM), le kétoconazole (87 mCM), l'acide méfénamique (28 mCM), l'erlotinib (69 mCM) et l'acide niflupique (1,2 mCM). La pertinence clinique de ces interactions médicamenteuses n'a pas été évaluée.

Association à d'autres antinéoplasiques

Comprimés de sorafénib n'est approuvé que pour la monothérapie du CCR et du CHC (voir [1 INDICATIONS](#)).

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

Doxorubicine/irinotécan

L'administration concomitante de sorafénib 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 signification clinique de ces résultats est inconnue (voir [7 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Paclitaxel/carboplatine

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

Capécitabine

L'administration concomitante de capécitabine et de sorafénib (200 ou 400 mg deux fois par jour, traitement continu) n'a pas significativement modifié l'exposition au sorafénib, 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 signification clinique de l'augmentation de l'exposition à la capécitabine et au 5-FU chez les patients traités par le sorafénib.

Études sur l'inhibition enzymatique

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

On recommande de prendre le sorafénib sans nourriture ou avec un repas à faible teneur ou à teneur modérée en matières grasses. Après la prise par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de sorafénib sont atteintes en environ trois heures. Lorsque le sorafénib est pris avec un repas à teneur modérée en matières grasses, sa biodisponibilité est semblable à celle observée lorsqu'il est pris à jeun. Lorsque le sorafénib est pris avec un repas riche en matières grasses, sa biodisponibilité est réduite de 29 % par rapport à celle observée lorsqu'il est pris à jeun (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies. Le millepertuis (un inducteur de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4) pourrait accroître le métabolisme du sorafénib et ainsi réduire ses concentrations.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On a montré que le sorafénib 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 sorafénib a inhibé la prolifération cellulaire dans les lignées cellulaires PLC/PRF/5 et HepG2 du carcinome hépatocellulaire humain, la lignée cellulaire 786-O du carcinome à cellules rénales et la lignée cellulaire TPC-1 porteuse d'un réarrangement RET/PTC1 du cancer de la thyroïde différencié, 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 du carcinome à cellules rénales 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 de la thyroïde différencié. On a observé une réduction de l'autophosphorylation du récepteur RET/PTC (réarrangement courant dans le cancer différencié de la thyroïde) dans des cellules NIH/3T3 transfectées avec RET/PTC3.

10.2 Pharmacodynamie

Allongement de l'intervalle QT

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

Hémodynamique

Au cours de la même étude que ci-dessus, la fréquence cardiaque et la tension artérielle ont été mesurées au départ (avant le traitement) et après le traitement. Après un cycle de traitement

(1^{er} jour du cycle 2), au moment de l'atteinte de la concentration maximale de sorafénib, il y avait, par rapport au départ, une augmentation de 12 ± 19 mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus moyenne, une augmentation de 11 ± 12 mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus moyenne et une réduction de 7 ± 11 bpm de la fréquence cardiaque en décubitus moyenne. Le 1^{er} jour du cycle 2, la tension artérielle systolique était de 150 mm Hg ou plus chez 38,5 % des patients et la tension artérielle diastolique, de 90 mm Hg ou plus chez 25,6 % des patients. Après quatre cycles de traitement (1^{er} jour du cycle 5), au moment de l'atteinte de la concentration maximale de sorafénib, 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 bien moindre de la fréquence cardiaque en décubitus moyenne (soit de 3 ± 7 bpm) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypertension](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Performance ventriculaire

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Après l'administration de comprimés de sorafénib, la biodisponibilité relative moyenne est de 38 % à 49 % par rapport à celle d'une solution orale.

Après la prise par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de sorafénib sont atteintes en environ trois heures. Lorsque le sorafénib est administré avec un repas à teneur modérée en matières grasses (30 % de matières grasses; 700 calories), la biodisponibilité est semblable à celle obtenue quand il est administré à jeun. L'administration de sorafénib avec un repas riche en matières grasses (50 % de matières grasses; 900 calories), réduit de 29 % la biodisponibilité du sorafénib 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 sorafénib est administré par voie orale à raison de plus de 400 mg deux fois par jour.

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

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

Métabolisme et élimination

Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie et subit un métabolisme oxydatif médié par l'isoenzyme CYP3A4 ainsi qu'une glucuronidation médiée par l'isoenzyme UGT1A9. Les formes conjuguées du sorafénib 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 sorafénib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, une fois par jour pendant sept jours à des volontaires en bonne santé de sexe masculin n'a pas modifié l'ASC moyenne produite par une seule dose de 50 mg de sorafénib. Après quatre semaines de traitement par le sorafénib, l'administration concomitante de sorafénib et de midazolam, de dextrométhorphanne 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 sorafénib sur un substrat de l'isoenzyme CYP2C9 a été évalué chez des patients recevant le sorafénib ou un placebo en association avec la warfarine. Les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales du temps de prothrombine-RIN chez les patients atteints de CCR n'étaient pas plus grandes chez les patients traités par le sorafénib que chez les patients sous placebo, ce qui semble indiquer que le sorafénib pourrait ne pas être un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Pharmacocinétique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg de sorafénib 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 sorafénib sous forme inchangée, qui représente 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces, mais pas dans l'urine.

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Insuffisance hépatique

Le sorafénib 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'ASC₀₋₈ et la C_{max} ont respectivement été 36 % et 54 % plus élevées en présence d'une insuffisance hépatique de la catégorie B de Child-Pugh (n = 6) qu'en présence d'une insuffisance hépatique de la catégorie A de Child-Pugh (n = 14) chez les sujets recevant des comprimés de sorafénib à raison de 400 mg deux fois par jour (voir le [tableau 15](#) ci-dessous). La pharmacocinétique du sorafénib chez des patients atteints de carcinome autre que des cellules hépatiques et une insuffisance hépatique de la catégorie A ou B de Child-Pugh était semblable à celle observée chez des volontaires en bonne santé. La pharmacocinétique du sorafénib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

Insuffisance rénale

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), dans un endroit sec. Garder à l'abri de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la bouteille ou les plaquettes alvéolées.

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour APO-SORAFENIB.

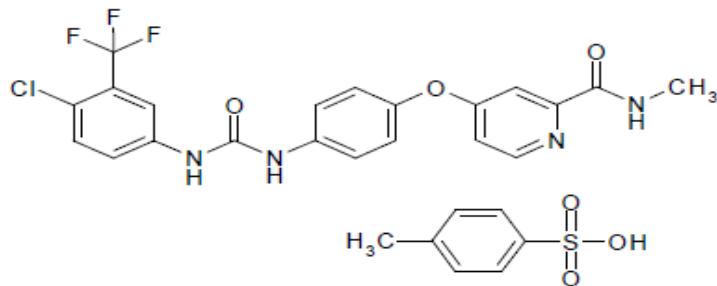
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

Formule développée :



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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité cliniques des comprimés de sorafénib ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) localement avancé ou métastatique et des patients atteints de cancer de la thyroïde différencié (CTD).

14.1 Essais cliniques par indication

Carcinome hépatocellulaire

Étude 100554

Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

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

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

Résultats de l'étude

On a mis un terme à l'étude après qu'une analyse provisoire prévue de la SG a montré que le seuil d'efficacité prédéfini avait été dépassé. Les résultats définitifs de cette analyse ont montré que les comprimés de sorafénib ont un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo pour ce qui est de la SG (RRI : 0,69, $p = 0,00058$, voir le [tableau 16](#) 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 ou de dissémination extrahépatique de la tumeur et région), le rapport des risques instantanés a systématiquement favorisé les comprimés de sorafénib par rapport au placebo. Le délai avant la progression (DP) (selon une évaluation radiologique indépendante) était significativement plus long dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib (RRI : 0,58, $p = 0,000007$; voir le [tableau 16](#)). L'analyse de l'autre principal critère d'évaluation, soit le DPS, n'a pas fait ressortir de différence statistiquement significative. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas pu être évaluées chez les sujets de l'étude qui présentaient une insuffisance hépatique de la catégorie B de Child-Pugh, faute de données suffisantes ($n = 20$).

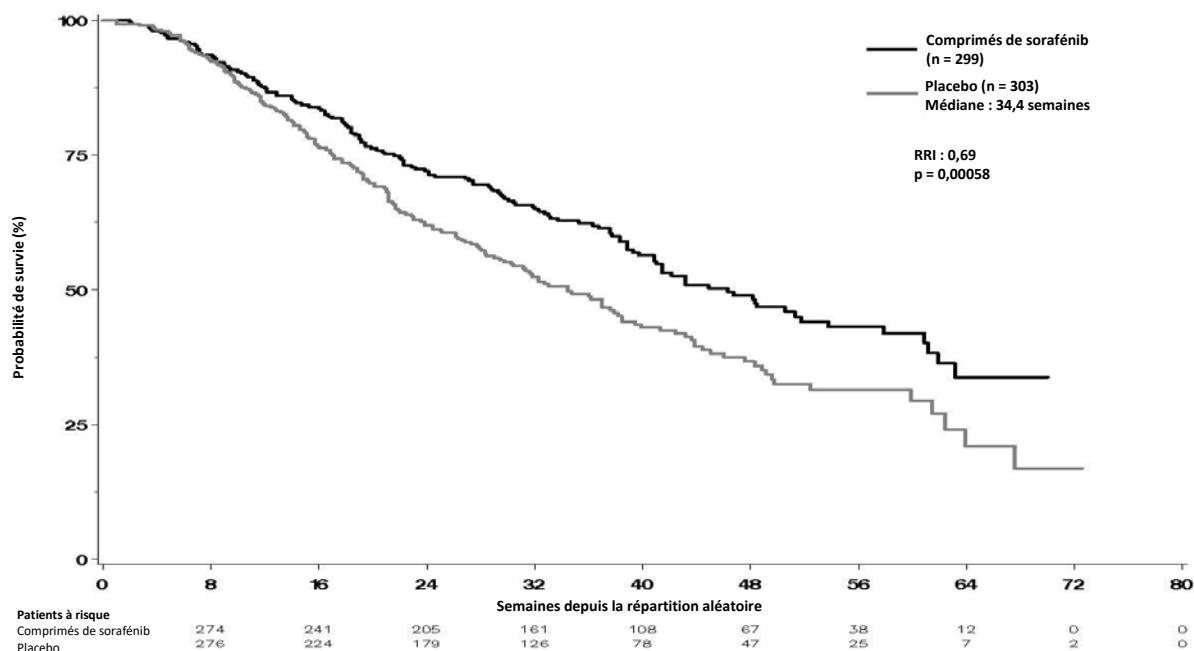
Tableau 16 : Données de l'étude 100554 sur l'efficacité contre le carcinome hépatocellulaire

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

IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés (comprimés de sorafénib 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



Carcinome à cellules rénales

Étude 11213

Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

L'étude 11213 était un essai multicentrique de phase III, à double insu, international, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, mené auprès de sujets atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) (à cellules claires) avancé. Pour être admissibles, les sujets devaient avoir déjà reçu un traitement systémique contre le CCR 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 le sorafénib à raison de 400 mg 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 a constaté cette réponse pour la première fois) et les changements de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). 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 sorafénib 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 sorafénib 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 sorafénib (résultat statistiquement significatif), on a recommandé, après consultation du comité de gestion des données, du comité directeur et des organismes de réglementation, la levée de l'insu. En raison de cette modification du protocole, on a permis aux sujets du groupe placebo de passer au sorafénib 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 sorafénib pouvait produire une distorsion des données sur la SG.

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

données démographiques et les caractéristiques des patients. Le délai médian entre le diagnostic initial de CCR et la répartition aléatoire était de 1,6 année dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib et de 1,9 année dans le groupe placebo. L'âge médian des patients était de 59 ans (intervalle de 19 à 86 ans). Environ la moitié des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients faisaient partie du groupe à faible risque selon le score pronostique de Motzer.

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

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

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

b Y compris les patients chez qui l'intention de traitement n'était pas donnée, ce qui fait que leur retrait ne peut pas être évalué.

Résultats de l'étude

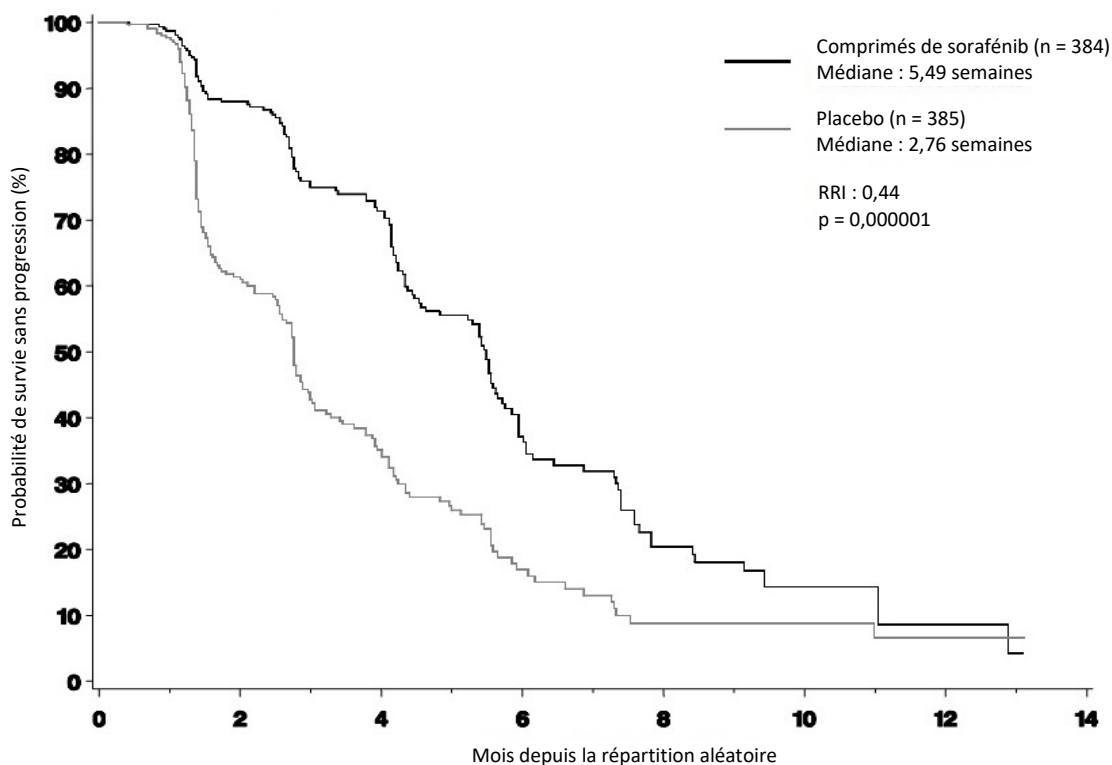
Les données sur l'efficacité issues de cette étude sont présentées au [tableau 18](#) ci-dessous. La durée médiane de la SSP chez les patients traités par les comprimés de sorafénib (167 jours) a été deux fois plus longue que chez les patients du groupe placebo (84 jours), ce qui représente une réduction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

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

	Placebo (n = 385)	Comprimés de sorafénib (n = 384)
SSP médiane (jours)	84	167
Intervalle de confiance à 95 % pour la médiane	(78 à 91)	(139 à 174)
Rapport des risques instantanés (sorafénib/placebo)	0,44 (p < 0,000001)	
Intervalle de confiance à 95 % pour le rapport des risques instantanés	(0,35 à 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 Kaplan-Meier pour la SSP.

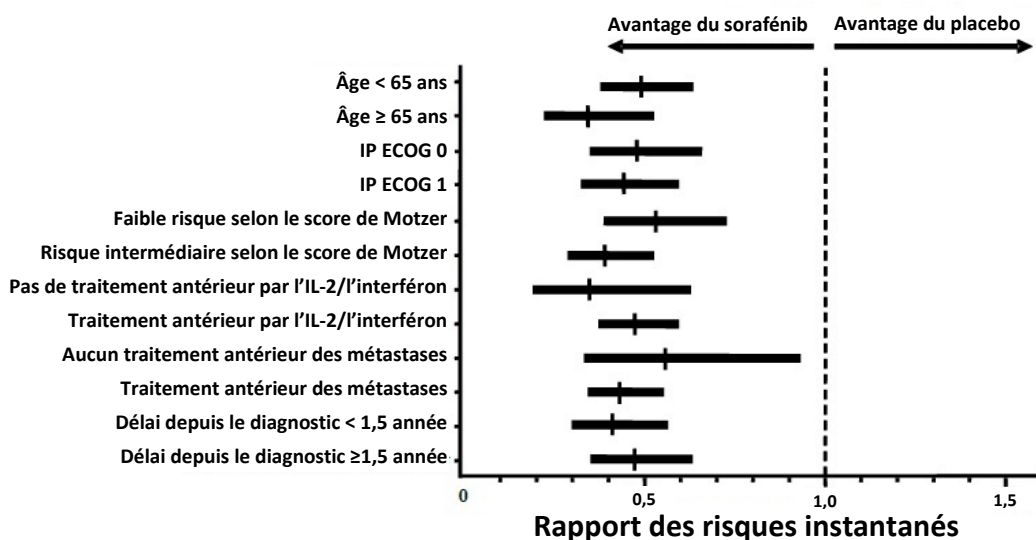
Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression – étude 11213



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

Une série de sous-groupes de patients a été examinée au moyen d'analyses exploratoires à une variable de la SSP. Ces résultats sont présentés à la [figure 3](#). L'effet du sorafénib sur la SSP était 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 était de 172 jours avec le sorafénib par rapport à 85 jours avec le placebo.

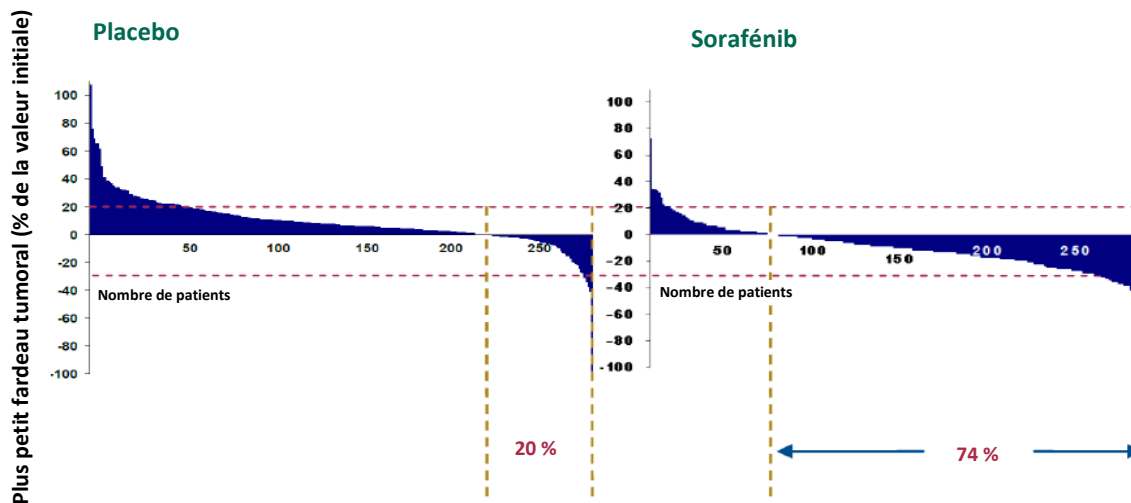
Figure 3 : Survie sans progression dans des sous-groupes de patients (rapport des risques instantanés et IC de 95 % pour le sorafénib par rapport au placebo) – étude 11213



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 les comprimés de sorafénib 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 sorafénib et 0 (0 %) des patients du groupe placebo et une stabilisation de la maladie chez 261 (78 %) des patients traités par le sorafénib et 186 (55 %) des patients du groupe placebo.

Globalement, on disposait pour 293 patients traités par les comprimés de sorafénib et 281 patients du groupe placebo d'au moins une évaluation radiographique de la tumeur 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 les comprimés de sorafénib (voir la [figure 4](#)) : il y avait une certaine régression tumorale chez 74 % des patients traités par le sorafénib par rapport à 20 % de ceux du groupe placebo.

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



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

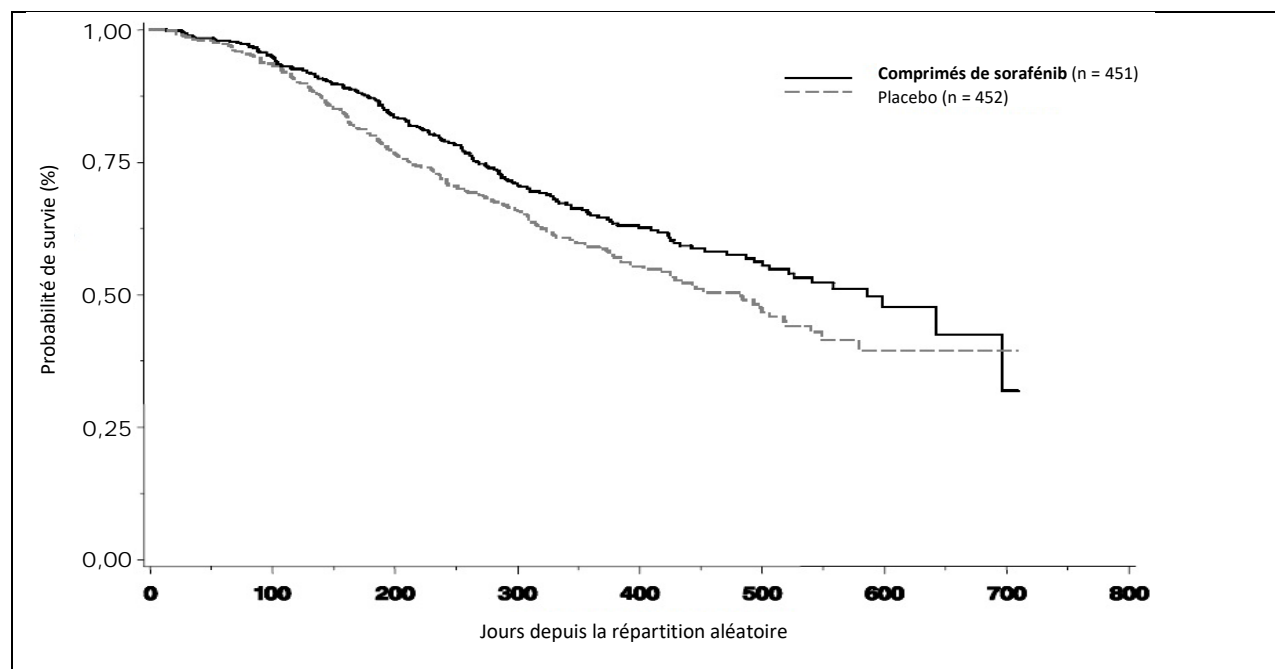
Les lignes horizontales pointillées supérieure et inférieure représentent les critères RECIST pour la progression de la maladie (augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus longs diamètres des lésions cibles) et la réponse partielle (réduction d'au moins 30 % de la somme des plus longs diamètres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

Au moment de la première analyse provisoire de la survie, fondée sur 220 décès, la SG était plus longue dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib que dans le groupe placebo, le rapport des risques instantanés (comprimés de sorafénib 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 deuxième analyse provisoire prévue, fondée sur 367 décès, la survie était plus longue chez les patients traités par les comprimés de sorafénib (171 décès dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib et 196 décès dans le groupe placebo), avec un rapport des risques instantanés de 0,77. Le seuil de signification statistique précisé au préalable n'a pas été atteint. Cette analyse portait notamment sur 200 patients sous placebo qui sont passés au traitement par des comprimés de sorafénib. 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 (comprimés de sorafénib et placebo) se croisent au jour 696, en raison d'un décès dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib. Comme seulement six patients à risque étaient évaluable (quatre traités par les comprimés de sorafénib, deux recevant le placebo), les différences quant à la durée de la de survie entre les groupes de traitement ne sont pas

concluantes.

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

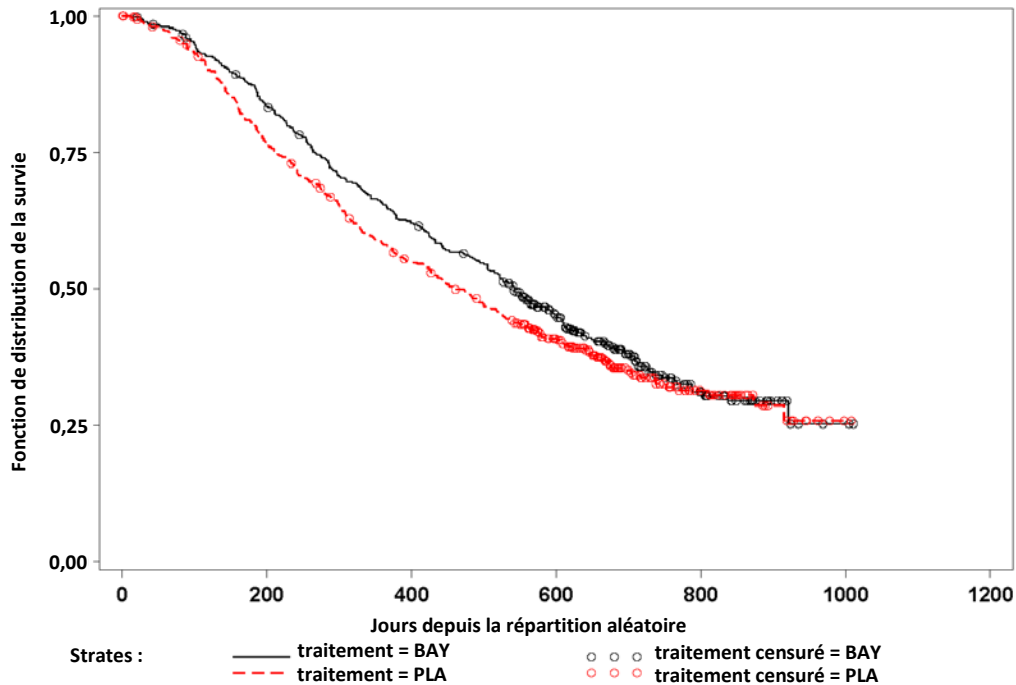


Patients à risque

Comprimés de Sorafénib	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 aux comprimés de sorafénib. Chez les patients qui faisaient au départ partie du groupe placebo, le traitement par le sorafénib représentait 61 % de l'exposition totale au traitement. La base de données finale (après le passage au sorafénib) fait état de 561 décès; la SG médiane était de 15,2 mois chez les patients du groupe placebo (y compris les patients passés au traitement par le sorafénib) et de 17,8 mois dans le groupe traité par le sorafénib. Le rapport des risques instantanés était de 0,88 (valeur p nominale = 0,146, IC à 95 % : 0,74 à 1,04). Le seuil de signification statistique précisé au préalable n'a pas été atteint pour l'analyse finale de la SG. La [figure 6](#) présente la courbe de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG.

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



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

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

Le [tableau 19](#) présente la moyenne des moindres carrés des scores totaux de l'échelle FKSI-10 pour les patients de l'étude 11213 traités par le sorafénib 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 sorafénib (27,19) au cours des cinq premiers cycles de traitement ($p = 0,98$).

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

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

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

b Les chiffres entre parenthèses représentent les erreurs-types des moindres carrés.

Le questionnaire FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) comporte 27 éléments 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 liée à la santé (QVLS) chez les patients qui présentent un cancer quelconque. Le questionnaire FACT-G comporte quatre domaines : bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel et bien-être fonctionnel. Le score total du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G va de 0 à 28, la QVLS étant d'autant meilleure que le score est élevé, et un changement de trois ou quatre points et plus étant défini comme cliniquement significatif.

Le [tableau 20](#) présente la moyenne des moindres carrés des scores du domaine du bien-être physique du questionnaire FACT-G pour les patients de l'étude 11213 traités par le sorafénib 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 sorafénib (20,65) au cours des cinq premiers cycles de traitement ($p = 0,83$).

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

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

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

b Les chiffres entre parenthèses représentent les erreurs-types des moindres carrés.

Étude 100391

Méthodologie et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude 100391 était un essai à répartition aléatoire avec retrait de sujets mené auprès de patients présentant diverses tumeurs malignes métastatiques. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage des patients sans progression après 24 semaines. Tous les patients ont reçu le sorafénib pendant les 12 premières semaines. L'évaluation radiologique a été refaite à la 12^e semaine : les patients chez qui la mesure bidimensionnelle de la tumeur avait changé de moins de 25 % par rapport au départ ont été répartis au hasard pour recevoir les comprimés de sorafénib ou un placebo pendant 12 autres semaines. Les patients du groupe placebo pouvaient passer à un traitement ouvert par le sorafénib si la maladie progressait. Les patients chez qui il y avait une régression tumorale de 25 % ou plus continuaient de recevoir le sorafénib, 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 de CCR 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 de CCR ont continué de recevoir un traitement ouvert par le sorafénib. Au bout de 24 semaines, la proportion des patients sans progression parmi les 65 patients atteints de CCR était significativement plus élevée ($p = 0,0077$) dans le groupe traité par les comprimés de sorafénib (16 patients sur 32 [50,0 %]) que dans le groupe placebo (6 patients sur 33 [18,2 %]). Chez les patients atteints de CCR qui avaient été traités par les comprimés de sorafénib, 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).

Carcinome de la thyroïde différencié

Étude 14295

Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

L'étude 14295 était un essai de phase III international, multicentrique, à répartition aléatoire, 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'étude. 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 les comprimés de sorafénib. 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 CTD résistant à l'iode radioactif (IRA). Le CTD 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 21](#)). Il y avait des métastases dans les poumons, les ganglions lymphatiques et les os chez respectivement 86 %, 51 % et 27 % des patients. Presque tous les patients avaient subi une thyroïdectomie (99,5 %) et avaient reçu une dose cumulative de radioactivité d'environ 400 mCi. Selon l'examen histologique central, les principaux diagnostics étaient les suivants : cancer papillaire (56,8 %), cancer folliculaire (25,4 %) et cancer peu différencié (9,6 %).

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

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

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

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

Résultats de l'étude

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

L'effet du comprimés desorafénib 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 22](#)). La SG médiane n'a pas été atteinte dans aucun des groupes. Cent cinquante patients (71,4 %) répartis au hasard pour recevoir le placebo et 55 patients (26,6 %) répartis au hasard pour recevoir le sorafénib ont reçu un traitement ouvert par le sorafénib.

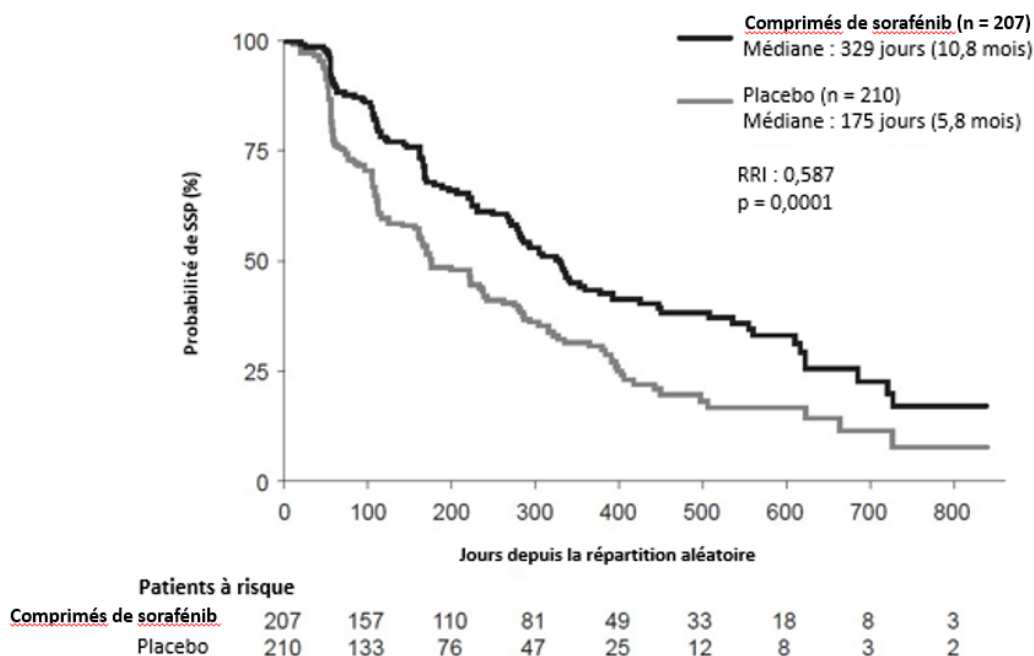
Tableau 22 : Données de l'étude 14295 sur l'efficacité contre le cancer de la thyroïde différencié

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

EAI = ensemble d'analyse intégral; IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés (sorafénib 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



14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à l'aveugle, randomisée, à deux traitements, à trois périodes, étude répliquée de référence, à dose orale unique (1 x 200 mg), portant sur les comprimés d'APO-SORAFENIB 200 mg (Apotex Inc.) et les comprimés de NEXAVAR® 200 mg (Bayer Inc.), a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 39 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Sorafénib (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	% Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ ¹ (ng•h/mL)	37 973,82 40 565,17 (35,2)	33 714,29 37 835,59 (44,0)	112,6	99,8 à 127,1
ASC _i (ng•h/mL)	45 921,33 48 983,63 (37,9)	42 150,10 46 473,02 (46,7)	108,9	94,9 à 125,1
C _{max} (ng/mL)	1 701,09 1 880,20 (42,7)	1 446,66 1 666,28 (54,3)	117,6	103,2 à 134,0
T _{max} ³ (h)	4,48 (40,3)	4,98 (61,7)		
T _{1/2} ³ (h)	26,90 (27,9)	26,85 (38,9)		
¹ APO-SORAFENIB (sorafénib soit tosylate de sorafénib) en comprimés à 200 mg (Apotex Inc.). ² NEXAVAR® (sorafénib soit tosylate de sorafénib) en comprimés à 200 mg (Bayer Inc. Canada) . ³ 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 ₀₋₇₂ .				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique et de doses multiples

La dose unique la plus élevée de sorafénib, 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 sorafénib de 1 000 mg/kg administrée par voie orale a été bien tolérée, le seul signe de toxicité ayant été le vomissement.

L'administration quotidienne de sorafénib à court terme a été relativement bien tolérée chez les animaux. Une toxicité cumulative était manifeste après l'administration prolongée (jusqu'à 6 mois chez le rat, jusqu'à 3 mois chez la souris et jusqu'à 12 mois chez le chien), la dose seuil d'apparition de lésions importantes diminuant avec la durée de l'exposition. Les signes cliniques remarquables de toxicité chez les chiens ont été réactions cutanées et diarrhée sanglante. Les modifications hématologiques ont été modérées, les analyses biologiques sanguines ayant

surtout révélé des signes de toxicité hépatique. L'histopathologie a mis en évidence des processus de dégénération et de régénération/réparation dans de nombreux systèmes organiques, dont le foie, les reins, le système lymphoréticulaire/hématopoïétique, le tractus gastro-intestinal, le pancréas, les glandes surrénales, les organes reproducteurs, la peau, les dents et les os. La majorité des lésions morphologiques étaient entièrement réversibles ou avaient au moins tendance à guérir.

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

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

Cancérogénicité, génotoxicité et toxicité pour la reproduction

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

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

Toxicité chez les jeunes animaux

Selon les résultats d'études sur la toxicité de doses multiples chez les animaux, le sorafénib 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.

Toxicologie particulière

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

PHARMACOLOGIE

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

Le sorafénib 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 sorafénib inhibe l'activité de cibles présentes dans la cellule tumorale (CRAF, BRAF, mutation V600E de BRAF, KIT et FLT-3) et dans les vaisseaux sanguins tumoraux (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, tandis que KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β sont des récepteurs tyrosine kinase. La mutation de BRAF a été associée au mélanome, KIT a été associé aux tumeurs stromales gastro-intestinales et FLT-3 a été associé à la leucémie aiguë myéloblastique. En résumé, le sorafénib est un inhibiteur des RAK kinases et des récepteurs du VEGF qui a un double mode d'action : il agit sur la prolifération des cellules tumorales et sur l'angiogenèse tumorale.

Pharmacologie de l'innocuité

Un vaste programme d'études sur la pharmacologie de l'innocuité a été mené sur le sorafénib. 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 sorafénib 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 sorafénib ne produit pas d'effets indésirables pertinents.

Les effets du sorafénib 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 était 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 sorafénib), par rapport à 0 % pour l'excipient.

Les effets du sorafénib 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 sorafénib), par rapport à 0 ms pour l'excipient. Il y a eu une réduction proportionnelle à la dose du plateau du potentiel d'action.

Pharmacocinétique

La liaison du sorafénib aux protéines a été élevée et liée à l'espèce. La fraction non liée aux protéines plasmatiques (fu) 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 sorafénib n'avait pas de pouvoir inducteur sur des isoformes majeures du CYP. L'effet inhibiteur du sorafénib sur diverses isoformes du CYP et d'UGT a été étudié dans des microsomes hépatiques humains *in vitro*. Le sorafénib 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 sorafénib. Seuls de légers effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 ont été observés, les valeurs de Ki ayant été de 17 mcM, 22 mcM, et 29 mcM, respectivement. Le sorafénib les isoenzymes CYP2B6 et CYP2C8 *in vitro*, les valeurs Ki 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 sorafénib. Le sorafénib est un inhibiteur compétitif de l'isoenzyme CYP2C9, la valeur Ki étant de 7 à 8 mcM.

Chez des rates, le sorafénib marqué au 14C 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 sorafénib marqué au 14C, une quantité remarquable de la radioactivité a été retrouvée dans le lait de rates en lactation.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. NEXAVAR, (Comprimés de sorafénib à 200 mg), numéro de contrôle de la présentation : 264337, monographie de produit, Bayer Inc. (27 septembre 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-SORAFENIB

Comprimés de sorafénib

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

Mises en garde et précautions importantes

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

Vous pourriez présenter les effets secondaires graves suivants quand vous prenez APO-SORAFENIB :

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

Pourquoi utilise-t-on APO-SORAFENIB?

APO-SORAFENIB est utilisé chez les adultes pour traiter :

- le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) qui ne peut être retiré par chirurgie;
- le cancer avancé du rein (carcinome à cellules rénales). APO-SORAFENIB doit être utilisé lorsque le traitement standard n'a pas été utile ou n'est pas jugé approprié;

- le cancer de la thyroïde (cancer de la thyroïde différencié) chez les patients qui ne répondent plus au traitement par l'iode radioactif.

Comment APO-SORAFENIB agit-il?

APO-SORAFENIB est un inhibiteur de kinases multiples qui :

- ralentit la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses;
- stoppe le développement de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs.

Quels sont les ingrédients d'APO-SORAFENIB?

Ingrédient médicamenteux : tosylate de sorafénib.

Ingrédients non médicamenteux : crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-SORAFENIB se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé (pelliculé) à 200 mg.

N'utilisez pas APO-SORAFENIB dans les cas suivants :

Vous êtes allergique au tosylate de sorafénib ou à tout autre ingrédient d'APO-SORAFENIB.

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

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

Autres mises en garde

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

- APO-SORAFENIB peut altérer le système électrique du cœur. L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner une torsade de pointes, trouble qui menace le pronostic vital. Si elle n'est pas traitée, la torsade de pointes peut entraîner la mort subite.

- Votre professionnel de la santé effectuera un électrocardiogramme (ECG) pour évaluer votre trouble cardiaque.
- Le risque de torsade de pointes est accru par les facteurs ci-dessous. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous :
 - êtes une femme;
 - avez 65 ans ou plus;
 - présentez une prolongation de l'intervalle QT/QTc ou avez des antécédents familiaux de cette anomalie;
 - avez des antécédents familiaux de mort subite cardiaque après l'âge de 50 ans;
 - avez des antécédents personnels de problèmes cardiaques (soit des battements de cœur irréguliers);
 - présentez un déséquilibre des électrolytes (p. ex. faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang) ou un trouble qui pourrait causer un déséquilibre des électrolytes (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation);
 - avez des antécédents personnels de troubles cérébraux soudains (p. ex. accident vasculaire cérébral, hémorragie, traumatisme);
 - présentez une carence en nutriments ou un diabète;
 - avez des lésions des nerfs.
- Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'un problème possible de rythme cardiaque. Pour en savoir davantage, consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-SORAFENIB » ci-dessous.

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

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

Grossesse, contraception et allaitement :

- Vous devez éviter de devenir enceinte pendant le traitement par APO-SORAFENIB, car ce médicament peut nuire à l'enfant à naître.
- S'il est possible que vous deveniez enceinte pendant le traitement par APO-SORAFENIB, utilisez une méthode de contraception très efficace jusqu'à deux semaines après la prise de la dernière dose du médicament.
- Si vous devenez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement par APO-SORAFENIB, informez-en sans tarder votre professionnel de la santé.

- On ignore si le sorafénib passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant le traitement par APO-SORAFENIB. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître la meilleure façon de nourrir votre bébé durant cette période.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-SORAFENIB :

- les antibiotiques, tels que la rifampicine (ROFACT[®], RIFADIN[®]) et la néomycine;
- le millepertuis commun, une herbe médicinale contre la dépression;
- la phénytoïne (DILANTIN[®]), la carbamazépine (TEGRETOL[®]), la dexaméthasone (MAXIDEX[®]) et le phénobarbital (BELLERGAL SPACETABS[®]), des médicaments contre l'épilepsie et d'autres maladies;
- la warfarine (COUMADIN[®]), un anticoagulant utilisé pour prévenir la formation de caillots. Si vous prenez de la warfarine, vous pourriez être plus susceptible de présenter une hémorragie pendant que le traitement par APO-SORAFENIB;
- les médicaments contre le cancer, tels que la doxorubicine (ADRIAMYCIN PFS[®], CAELYX[®], MYOCET[®]), le docétaxel (TAXOTERE[®]), l'irinotécan (CAMPTOSAR[®]), le paclitaxel (TAXOL[®]), le carboplatine, la capécitabine (XELODA[®]) et le cisplatine;
- les médicaments pour le traitement des troubles du rythme cardiaque;
- les antidépresseurs;
- les antipsychotiques;
- les analgésiques;
- les médicaments pour le traitement de la nausée et des vomissements;
- les diurétiques (médicaments qui favorisent l'élimination d'eau).

Comment prendre APO-SORAFENIB?

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Prenez les comprimés avec un verre d'eau.
- Prenez APO-SORAFENIB sans nourriture ou avec un repas à teneur faible ou modérée en matières grasses.
- Prenez APO-SORAFENIB à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle chez l'adulte

Prendre 2 comprimés à 200 mg deux fois par jour

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-SORAFENIB, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-SORAFENIB?

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

- resserrement soudain et irrépressible d'un muscle;
- acné;
- essoufflement;
- altération du goût;
- constipation;
- déshydratation;
- dépression;
- diarrhée (selles fréquentes ou liquides);
- troubles de l'érection (impuissance)
- mal de cœur – nausées ou vomissements;
- sensation de faiblesse ou de fatigue;
- maladie pseudogrippale;
- rougeur du visage;
- perte de cheveux;
- brûlures d'estomac;
- indigestion;
- peau enflammée, sèche ou squameuse et desquamation;
- inflammation ou sécheresse de la bouche, douleur à la langue;

- inflammation (enflure/rougeur) à la base des cheveux;
- perte d'appétit;
- douleur (y compris douleur buccale, douleur abdominale, mal de tête, douleur musculaire et douleur osseuse);
- écoulement nasal persistant;
- éruptions cutanées, y compris urticaire, rougeur de la peau ou démangeaisons;
- maux d'estomac;
- enrouement de la voix, modifications de la voix;
- perte de poids.

APO-SULFATRIM peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement pour connaître l'effet de APO-SORAFENIB sur votre sang, votre cœur, votre glande thyroïde et votre foie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Syndrome main-pied (réaction cutanée) : paume des mains ou plante des pieds rouge, douloureuse et enflée, et présence de cloques		√	
Saignement (hémorragie) : saignement de la bouche, du nez, de l'estomac, de l'intestin ou du rectum, sang dans les selles, les poumons ou la trachée, crachats sanglants, saignement du lit des ongles et pétéchies (ampoules de sang)			√
Augmentation de la pression sanguine		√	
Fièvre		√	
Infection : fièvre, frissons, symptômes pseudogrippaux		√	
FRÉQUENT			
Neuropathie (troubles nerveux) : engourdissement, picotements ou	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleur des mains et des pieds			
Difficulté à avaler	√		
Infection/inflammation de la vésicule biliaire ou des canaux biliaires : douleur abdominale intense, nausées, vomissements		√	
Insuffisance rénale : réduction du volume des urines, sang dans les urines, enflure des chevilles, diminution de l'appétit			√
Cancer de la peau : changements de l'aspect de la peau ou excroissances de la peau		√	
Glande thyroïde hypoactive (hypothyroïdie) : fatigue, prise de poids, constipation, sensation d'avoir plus froid que d'habitude, perte de cheveux, dépression		√	
Réduction de l'apport sanguin au cœur (angine de poitrine) : douleur, oppression ou gêne soudaine à la poitrine, sensation d'évanouissement, sentiment d'anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées ou transpiration abondante soudaine		√	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, capacité réduite à faire de l'exercice			√
Crise cardiaque : douleur thoracique intense, essoufflement, transpiration froide, etc.		√	
PEU FRÉQUENT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Eczéma : sécheresse, rougeur de la peau ou démangeaisons	√		
Multiplés éruptions cutanées		√	
Inflammation des poumons : problèmes respiratoires, essoufflement, toux, fatigue		√	
RARE			
Inflammation du foie : malaise général, fièvre, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons de tout le corps, coloration jaune de la peau ou des yeux, selles claires, urines foncées		√	
Augmentation de l'activité thyroïdienne : nervosité, battements de cœur rapides, anxiété, transpiration et perte de poids		√	
Grave trouble de la peau : éruption cutanée, desquamation et plaies des muqueuses (p. ex. de la bouche, des parties génitales)		√	
Inflammation de la peau d'une partie du corps ayant déjà été exposée au rayonnement : rougeur, ampoules ou boutons, démangeaisons possibles, brûlures et picotements		√	
Réaction allergique grave : rougeur du visage, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, enflure, difficulté respiratoire, étourdissements, gêne à la poitrine et enflure des tissus sous la peau, touchant souvent les yeux, les lèvres et la gorge (œdème de Quincke)			√
Troubles musculaires : lésions musculaires inexpliquées, tels que crampes, douleur, sensibilité, raideur, faiblesse ou spasme musculaires. Ces troubles pourraient entraîner de graves troubles des reins.		√	
Maladie pulmonaire interstitielle (maladie			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
causant une inflammation ou laissant des cicatrices aux tissus pulmonaires) mortelle ou menaçant le pronostic vital : essoufflement et toux			
TRÈS RARE			
Dissection artérielle (séparation des couches de la paroi artérielle) : douleur soudaine et intense au dos, à la poitrine ou à l'abdomen			√
Anévrisme artériel (renflement de la paroi d'une artère dans la poitrine, les bras, les jambes, le cœur et le cerveau, entre autres) : les symptômes différeront selon l'endroit. Ils peuvent comprendre toux, crachement de sang, douleur intense de la partie supérieure du cou ou du dos en l'absence de blessure, difficulté à avaler, enrouement de la voix et pulsations inhabituelles dans la poitrine ou l'abdomen.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Inflammation des petits vaisseaux sanguins de la peau : éruption cutanée douloureuse ou qui démange, rougeur (érythème) et petits points rouges sur la peau (vascularite leucocytoclasique)	√		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

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

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

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

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

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères.

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

Pour en savoir plus sur APO-SORAFENIB :

- Communiquez 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 14 février 2023