

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sorafenib EG 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sorafénib (sous forme de tosylate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés rouges-bruns, ronds, biconvexes, portant la mention « 200 » en creux sur une face et lisses sur l'autre face, dotés d'un diamètre de 12,0 mm $\pm$ 5 %.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Carcinome hépatocellulaire

Sorafenib EG est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (voir rubrique 5.1).

Carcinome rénal

Sorafenib EG est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou lorsqu'un tel traitement est considéré comme non indiqué.

Carcinome thyroïdien différencié

Sorafenib EG est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Sorafenib EG doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

Posologie

La dose de Sorafenib EG recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose journalière totale de 800 mg).

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament.

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ou d'un carcinome rénal (CR) avancé, la posologie de Sorafenib EG sera réduite à deux comprimés de 200 mg de sorafénib une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome thyroïdien différencié (CTD), la posologie de Sorafenib EG sera ramenée à 600 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg et un comprimé de 200 mg à douze heures d'intervalle). Si une diminution supplémentaire de la dose est nécessaire, la posologie de Sorafenib EG peut être ramenée à 400 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg à douze heures d'intervalle), et si nécessaire, elle peut être encore réduite à un comprimé de 200 mg une fois par jour. Une fois qu'une amélioration des réactions indésirables non hématologiques a été obtenue, la dose de Sorafenib EG peut être réaugmentée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sorafenib EG chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 5.2).

Une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique est recommandée chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh A ou B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicités dermatologiques

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le sorafénib sont les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et les éruptions cutanées (rash). Ceux-ci sont habituellement de grades 1 et 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CCT) et apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par sorafénib. La prise en charge des toxicités cutanées peut comprendre des traitements par voie topique permettant de soulager les symptômes, une interruption temporaire du traitement et/ou une modification de la dose de sorafénib, ou, dans les cas sévères ou persistants, un arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.8).

Hypertension artérielle

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez des patients traités par sorafénib. En général, cette hypertension était d'intensité légère à modérée, survenait en début de traitement et répondait à un traitement antihypertenseur standard. La tension artérielle doit être surveillée régulièrement et traitée si nécessaire, conformément à la pratique médicale standard. En cas d'hypertension sévère ou persistante, ou de crise hypertensive malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur, un arrêt définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé (voir. rubrique 4.8).

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant d'instaurer Sorafenib EG, ce risque doit être soigneusement pris en compte chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une hypertension artérielle ou des antécédents d'anévrisme.

Hypoglycémie

Une diminution de la glycémie, dans certains cas cliniquement symptomatique et nécessitant une hospitalisation à la suite d'une perte de connaissance, a été rapportée chez des patients traités par sorafénib. En cas d'hypoglycémie symptomatique, le sorafénib doit être arrêté de façon temporaire. Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être contrôlée régulièrement afin d'évaluer la nécessité d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique.

Hémorragie

Une augmentation du risque hémorragique peut survenir après l'administration de sorafénib. Si un événement hémorragique nécessite une intervention médicale, un arrêt définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 1, voir rubrique 5.1), l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde survenus sous traitement a été supérieure dans le groupe sorafénib (4,9 %) comparativement au groupe placebo (0,4 %). Dans l'étude 3 (voir rubrique 5.1), l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde survenus sous traitement a été de 2,7 % dans le groupe sorafénib comparativement à 1,3 % dans le groupe placebo. Les patients ayant une maladie coronarienne instable ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde ont été exclus de ces études. Un arrêt temporaire ou définitif du traitement par sorafénib doit être envisagé chez les patients développant une ischémie cardiaque et/ou un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Il a été montré que le sorafénib prolongeait l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 5.1), ce qui peut conduire à un risque accru d'arythmie ventriculaire. Le sorafénib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'espace QTc ou susceptibles de développer un tel trouble, tels que les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients traités par une dose cumulée élevée d'anthracycline, les patients traités par certains antiarythmiques ou d'autres médicaments allongeant l'espace QT, ainsi que les patients présentant des troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. Lors de l'utilisation du sorafénib chez ces patients, une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et du bilan électrolytique (magnésium, potassium, calcium) doit être envisagée durant le traitement.

Perforation gastro-intestinale

La perforation gastro-intestinale est un événement peu fréquent qui a été décrit chez moins de 1 % des patients sous sorafénib. Dans certains cas, ces perforations n'ont été associées à aucune tumeur intra-abdominale décelable.

Le traitement par sorafénib doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de SLT, parfois fatals, ont été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation chez des patients traités par sorafénib. Les facteurs de risque de SLT comprennent une charge tumorale élevée, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et une urine acide. Ces patients doivent être surveillés de près et traités rapidement comme indiqué sur le plan clinique. Une hydratation prophylactique doit être envisagée.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le sorafénib étant essentiellement éliminé par voie hépatique, l'exposition au médicament pourrait être augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Administration concomitante de warfarine

Des saignements peu fréquents ou des élévations de l'INR (rapport international normalisé) ont été décrits chez certains patients prenant de la warfarine alors qu'ils recevaient un traitement par sorafénib. Les patients prenant simultanément de la warfarine ou de la phenprocoumone doivent être surveillés régulièrement afin de détecter toute modification du taux de prothrombine, de l'INR ou l'apparition d'épisodes hémorragiques cliniques (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Complications de la cicatrisation des plaies

Aucune étude spécifique concernant l'effet du sorafénib sur la cicatrisation des plaies n'a été effectuée. Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire du sorafénib est recommandée à titre préventif. Il existe peu de données cliniques concernant le meilleur moment de réinstauration du traitement après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par sorafénib après une intervention chirurgicale majeure doit reposer sur le jugement clinique de la cicatrisation appropriée de la plaie.

Population âgée

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée.

Interactions médicamenteuses

La prudence est recommandée lors de l'administration du sorafénib avec des substances principalement métabolisées/éliminées par la voie UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) ou la voie UGT1A9 (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de néomycine ou d'autres antibiotiques à l'origine de perturbations de la flore gastro-intestinale saprophyte peut conduire à une diminution de la biodisponibilité du sorafénib (voir rubrique 4.5). Le risque de diminution des concentrations plasmatiques du sorafénib doit être pris en compte avant de commencer un traitement avec des antibiotiques.

Un taux de mortalité plus élevé a été rapporté chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde pulmonaire traités par sorafénib en association avec une chimiothérapie à base de platine. Dans deux études randomisées incluant des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules, le HR (hazard ratio) pour la survie globale dans le sous-groupe de patients présentant un carcinome épidermoïde pulmonaire était de 1,81 (IC à 95 % : 1,19-2,74) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à paclitaxel/carboplatine, contre 1,22 (IC à 95 % : 0,82- 1,80) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à gemcitabine/cisplatine. Aucune cause unique de décès n'a été observée ; en revanche une insuffisance respiratoire, des hémorragies et des effets indésirables d'origine infectieuse ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients traités par sorafénib en association avec une chimiothérapie à base de platine.

Mises en garde spécifiques à la maladie

Cancer thyroïdien différencié (CTD)

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé aux médecins d'évaluer soigneusement le pronostic pour chaque patient en prenant en compte la taille maximale des lésions (voir rubrique 5.1), les symptômes associés à la maladie (voir rubrique 5.1) et la vitesse de progression.

La prise en charge des réactions indésirables suspectées d'être liées au médicament peut nécessiter une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib. Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1), 37 % des sujets ont fait l'objet d'une interruption du traitement et 35 % d'une diminution de la posologie dès le cycle 1 du traitement par sorafénib.

Les réactions indésirables n'ont été que partiellement atténuées après diminution de la posologie. Il est donc recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de façon répétée, en tenant compte de l'activité anti-tumorale et de la tolérance.

Hémorragie dans le cadre du CTD

En raison du risque potentiel d'hémorragie, les infiltrations trachéennes, bronchiques et œsophagiennes doivent être traitées localement avant d'administrer le sorafénib chez les patients atteints de CTD.

Hypocalcémie dans le cadre du CTD

Il est recommandé de surveiller étroitement la calcémie chez les patients traités par le sorafénib pour un CTD. Dans les essais cliniques, l'hypocalcémie a été plus fréquente et plus sévère chez les patients atteints d'un CTD, en particulier ceux présentant des antécédents d'hypoparathyroïdie, que chez les patients atteints d'un carcinome rénal ou hépatocellulaire. Des hypocalcémies de grade 3 et 4 sont survenues chez 6,8 % et 3,4 % des patients atteints de CTD traités par le sorafénib (voir rubrique 4.8). L'hypocalcémie sévère doit être corrigée afin de prévenir les complications de type allongement de l'intervalle QT ou torsades de pointes (voir la rubrique « Allongement du QT »).

Suppression de la TSH dans le cadre du CTD

Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1), des augmentations des taux de TSH au-delà de 0,5 mU/L ont été observées chez des patients traités par le sorafénib. Lors de l'utilisation du sorafénib chez des patients atteints de CTD, il est recommandé de surveiller étroitement le taux de TSH.

Carcinome rénal

Les patients à haut risque selon les groupes de pronostic de la classification MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) n'ont pas été inclus dans l'étude clinique de phase III menée dans le carcinome rénal (voir l'étude 1 à la rubrique 5.1), et le rapport bénéfice/risque du traitement n'a donc pas été évalué chez ces patients.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Inducteurs enzymatiques

L'administration de rifampicine pendant 5 jours avant l'administration d'une dose unique de sorafénib a induit une réduction moyenne de 37 % de l'ASC du sorafénib. D'autres inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glucuroconjugaison (par exemple *Hypericum perforatum*, également connu sous le nom millepertuis, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, et la dexaméthasone) peuvent également augmenter le métabolisme du sorafénib et ainsi diminuer ses concentrations.

Inhibiteurs du CYP3A4

Le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré une fois par jour pendant 7 jours chez des volontaires sains de sexe masculin, n'a pas modifié l'ASC moyenne obtenue après l'administration d'une dose unique de 50 mg de sorafénib. Ces données suggèrent que les interactions pharmacocinétiques cliniques entre le sorafénib et les inhibiteurs du CYP3A4 sont peu probables.

Substrats des CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9

Le sorafénib inhibe *in vitro* les CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 de façon équivalente. Toutefois, des études cliniques de pharmacocinétique ont montré que l'administration concomitante de sorafénib 400 mg deux fois par jour et de cyclophosphamide (un substrat du CYP 2B6), ou de paclitaxel (un substrat du CYP2C8), n'a pas conduit à une inhibition cliniquement significative. Ces données suggèrent que le sorafénib, administré à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour, pourrait ne pas être un inhibiteur *in vivo* du CYP2B6 ou du CYP2C8.

En outre, un traitement concomitant par le sorafénib et la warfarine, un substrat du CYP2C9, n'a pas entraîné de modification des valeurs moyennes de l'INR et du taux de prothrombine, par rapport au traitement par placebo. Ainsi, le risque d'inhibition cliniquement significative *in vivo* du CYP2C9 par le sorafénib devrait être faible. Cependant, il convient de surveiller régulièrement l'INR des patients traités par la warfarine ou la phenprocoumone (voir rubrique 4.4).

Substrats des CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19

L'administration concomitante de sorafénib et de midazolam, de dextrométhorphan ou d'oméprazole, qui sont respectivement des substrats des cytochromes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, n'a pas modifié l'exposition à ces substances. Ceci indique que le sorafénib n'est ni un inhibiteur ni un inducteur de ces isoenzymes du cytochrome P450. Ainsi, les interactions pharmacocinétiques cliniques du sorafénib avec les substrats de ces enzymes sont-elles improbables.

Substrats de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9

Le sorafénib inhibe *in vitro* la glucuroconjugaison catalysée par les isoenzymes UGT1A1 et UGT1A9. La signification clinique de cette observation n'est pas connue (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

Etudes *in vitro* de l'induction enzymatique du CYP

Les activités du CYP1A2 et du CYP3A4 n'ont pas été modifiées après le traitement de cultures d'hépatocytes humains par le sorafénib, indiquant qu'il est peu probable que le sorafénib soit un inducteur enzymatique du CYP1A2 et du CYP3A4.

Substrats de la P-gp

Le sorafénib inhibe *in vitro* la protéine de transport p-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp, tels que la digoxine, ne peut être exclue lors d'un traitement concomitant par le sorafénib.

Association avec d'autres agents anticancéreux

Dans des études cliniques, le sorafénib a été administré avec différents agents anticancéreux à leurs posologies habituelles, notamment les agents suivants : gemcitabine, cisplatine, oxaliplatine, paclitaxel, carboplatine, capécitabine, doxorubicine, irinotécan, docétaxel et cyclophosphamide. Le sorafénib n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la gemcitabine, du cisplatine, du carboplatine, de l'oxaliplatine ou du cyclophosphamide.

Paclitaxel/Carboplatine

- L'administration de paclitaxel (225 mg/m²) et de carboplatine (ASC= 6) en association avec le sorafénib ($\leq$ 400 mg deux fois par jour), avec un arrêt du sorafénib de trois jours autour de l'administration (deux jours avant et le jour de l'administration du paclitaxel/carboplatine), n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats pharmacocinétiques du paclitaxel.
- L'administration concomitante de paclitaxel (225 mg/m², une fois toutes les 3 semaines) et de carboplatine (ASC=6) avec le sorafénib (400 mg, deux fois par jour, sans arrêt du sorafénib) a conduit à une augmentation de l'exposition, respectivement, de 47 % au sorafénib, de 29 % au paclitaxel et de 50 % au 6-OH paclitaxel. Les paramètres pharmacocinétiques du carboplatine n'ont pas été affectés.

Ces données indiquent qu'un ajustement de la dose n'est pas nécessaire lors de l'administration concomitante de paclitaxel et de carboplatine avec le sorafénib lorsque celui-ci est arrêté pendant trois jours (deux jours précédant l'administration du paclitaxel/carboplatine ainsi que le jour de l'administration). On ignore la signification clinique de l'augmentation des expositions au sorafénib et au paclitaxel lors de l'administration concomitante du sorafénib sans arrêt du sorafénib.

Capécitabine

L'administration concomitante de capécitabine (750-1050 mg/m², deux fois par jour, du 1^{er} au 14^e jour d'un cycle de 21 jours) et du sorafénib (200 ou 400 mg deux fois par jour, administration continue sans interruption) n'a pas entraîné de modification significative de l'exposition au sorafénib ; toutefois, on a relevé une augmentation de 15-50 % de l'exposition à la capécitabine et une augmentation de 0-52 % de l'exposition au 5-FU. On ignore la signification clinique de ces augmentations faibles à modestes de l'exposition à la capécitabine et au 5-FU lors de l'administration concomitante du sorafénib.

Doxorubicine/Irinotécan

L'administration concomitante de sorafénib a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC de la doxorubicine. Lors d'une administration simultanée avec l'irinotécan, dont le métabolite actif, le SN-38, est ensuite métabolisé par la voie de l'enzyme UGT1A1, une augmentation de 67 à 120 % de l'ASC du SN-38 a été observée, ainsi qu'une augmentation de 26 à 42 % de l'ASC de l'irinotécan. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Docétaxel

Le docétaxel (à une dose de 75 ou 100 mg/m² une fois tous les 21 jours), administré en association avec le sorafénib (200 mg ou 400 mg 2 fois par jours administré du 2^e au 19^e jour d'un cycle de 21 jours, avec un arrêt de 3 jours autour de l'administration du docétaxel), a induit une augmentation de 36 à 80 % de l'ASC et une augmentation de 16 à 32 % de la C_{max} du docétaxel. La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (voir rubrique 4.4).

Association avec d'autres agents

Néomycine

L'administration concomitante de néomycine, un agent antimicrobien non systémique utilisé pour éradiquer la flore gastrointestinale, interfère avec le cycle entéro-hépatique du sorafénib (voir rubrique 5.2, Biotransformation et Elimination), ce qui conduit à une diminution de l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires sains traités avec la néomycine pendant 5 jours, l'exposition moyenne au sorafénib a été réduite de 54 %. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés mais dépendront probablement de leur capacité à interférer avec les microorganismes à activité glucuronidase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sorafénib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant des malformations (voir rubrique 5.3). Chez le rat, il a été montré que le sorafénib et ses métabolites traversent la barrière placentaire et des effets nocifs peuvent être attendus sur le fœtus. Le sorafénib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, et seulement après avoir évalué attentivement les besoins de la mère et les risques encourus par le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le sorafénib est excrété dans le lait maternel. Chez l'animal, le sorafénib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Le sorafénib étant susceptible d'avoir des effets nocifs sur la croissance et le développement du nourrisson (voir rubrique 5.3), la femme ne doit pas allaiter au cours du traitement par sorafénib.

Fertilité

Les résultats issus des études réalisées chez l'animal indiquent en outre que le sorafénib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune donnée ne semble montrer que le sorafénib puisse influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus importants étaient les suivants : infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/ crise hypertensive.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée, fatigue, alopecie, infection, syndrome main-pied (correspondant au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA) et rash.

Les effets indésirables rapportés au cours de plusieurs études cliniques ou lors de l'utilisation après la mise sur le marché sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes (dictionnaire MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Ensemble des effets indésirables rapportés chez des patients au cours des études cliniques ou lors de l'utilisation après la mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	infection	folliculite			
Affections hématologiques et du système lymphatique	lymphopénie	leucopénie neutropénie anémie thrombocytopénie			
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire) réaction anaphylactique	angio-œdème	
Affections endocriniennes		hypothyroïdie	hyperthyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie hypophosphatémie	hypocalcémie hypokaliémie hyponatrémie hypoglycémie	déshydratation		syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques		dépression			
Affections du système nerveux		neuropathie sensitive périphérique	leuco-encéphalopathie postérieure		encéphalopathie°

		dysgueusie	réversible*		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphène			
Affections cardiaques		insuffisance cardiaque congestive* ischémie myocardique et infarctus du myocarde*		Allongement de l'intervalle QT	
Affections vasculaires	hémorragie (y compris gastro-intestinale*, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale*) hypertension	bouffées congestives	crise hypertensive*		anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		rhinorrhée dysphonie	événements de type pneumopathie interstitielle* (pneumopathie, pneumopathie radique, détresse respiratoire aigüe, etc.)		
Affections gastro-intestinales	diarrhée nausées vomissements constipation	stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie) dyspepsie dysphagie reflux gastro-œsophagien	pancréatite gastrite perforations gastro-intestinales*		
Affections hépato-biliaires			augmentation de la bilirubine et ictère, cholécystite, cholangite	hépatite origine médicamenteuse *	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	sécheresse cutanée rash alopécie syndrome main-pied** érythème prurit	kérato-acanthome/ carcinome épidermoïde cutané dermatite exfoliative acné desquamation cutanée hyperkératose	eczéma érythème polymorphe	réactivation de la dermite radio-induite, syndrome de Stevens-Johnson vascularite leucocytoclasique Nécrolyse épidermique toxique*	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie	myalgie spasmes musculaires		rhabdomyolyse	
Affections du rein et des voies urinaires		insuffisance rénale protéinurie		syndrome néphrotique	

Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonction érectile	gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale et céphalée) fièvre	asthénie syndrome pseudo-grippal inflammation des muqueuses			
Investigations	perte de poids élévation des amylases élévation des lipases	élévation transitoire des transaminases	élévation transitoire des phosphatases alcalines sanguines INR anormal, taux de prothrombine anormal		

- * Effets indésirables fatals ou pouvant menacer le pronostic vital. Ces effets sont soit peu fréquents, soit ont une fréquence moindre que « peu fréquents ».
- ** Le syndrome main-pied correspond au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire dans MedDRA.
- Cas ayant été rapportés après la mise sur le marché.

Informations supplémentaires sur des effets indésirables particuliers du médicament

Insuffisance cardiaque congestive

Au cours d'essais cliniques financés par la compagnie pharmaceutique, l'insuffisance cardiaque congestive a été rapportée comme un effet indésirable chez 1,9 % des patients traités par le sorafénib (N=2 276). Lors de l'étude 11213 (carcinome rénal), des effets indésirables compatibles avec une insuffisance cardiaque congestive ont été observés chez 1,7 % des patients traités par sorafénib et chez 0,7 % des patients du bras placebo. Dans l'étude 100554 (carcinome hépatocellulaire- CHC), 0,99 % des patients traités par sorafénib et 1,1 % des patients du bras placebo ont présenté ces effets indésirables.

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Au cours des essais cliniques, certains effets indésirables médicamenteux, comme le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopécie, la perte de poids, l'hypertension artérielle, l'hypocalcémie et le kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, sont survenus nettement plus fréquemment chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié que chez les patients atteints de carcinome rénal ou hépatocellulaire.

Anomalies biologiques chez les patients atteints de CHC (étude 3) et de CR (étude)

Des élévations de la lipasémie et de l'amylasémie ont été très fréquemment rapportées. Des élévations de la lipasémie de grade 3 ou 4 selon le CTCAE (Critères communs de toxicité) sont survenues chez 11 % et 9 % des patients dans le groupe traité par sorafénib respectivement dans l'étude 1 (carcinome rénal) et dans l'étude 3 (carcinome hépatocellulaire), contre 7 % et 9 % chez les patients du groupe placebo. Des élévations de l'amylasémie de CTCAE grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 % et 2 % des patients du groupe sorafénib respectivement dans l'étude 1 et l'étude 3, contre 3 % des patients de chaque groupe placebo. Des cas de pancréatite clinique ont été rapportés chez 2 des 451 patients traités par sorafénib (CTCAE Grade 4) dans l'étude 1, chez 1 des 297 patients traités par sorafénib dans l'étude 3 (CTCAE Grade 2), et chez 1 des 451 patients du groupe placebo (CTCAE Grade 2) dans l'étude 1.

Les anomalies biologiques de CTCAE Grade 3 ou 4 survenues chez $\geq 5\%$ des patients traités par sorafénib incluaient des lymphopénies et des neutropénies.

Dans les études 1 et 3, une diminution du taux de potassium a été observée chez 5,4 % et 9,5 % des patients traités par sorafénib, contre 0,7 % et 5,9 % des patients sous placebo, respectivement. La plupart des cas d'hypokaliémie signalés étaient de faible grade (CTCAE grade 1). Dans ces études, une hypokaliémie de CTCAE grade 3 s'est produite chez 1,1 % et 0,4 % des patients traités par sorafénib et chez 0,2 % et 0,7 % des patients sous placebo. Aucun cas d'hypokaliémie de CTCAE grade 4 n'a été rapporté.

Une hypocalcémie a été rapportée chez 35,7 % des patients traités par sorafénib contre 11,0 % des patients sous placebo. Les cas d'hypocalcémie rapportés étaient majoritairement de faible grade. Une hypocalcémie de CTCAE grade 3 est survenue chez 6,8 % des patients traités par sorafénib contre 1,9 % des patients du groupe placebo, et une hypocalcémie de CTCAE grade 4 chez 3,4 % des patients traités par sorafénib contre 1,0 % des patients du groupe placebo.

Tableau 2 : Anomalies biologiques apparues sous traitement chez les patients atteints de CTD (étude 5) au cours de la période en double aveugle

[illegible]

Hypokaliémie	17.9	1.9	0	2.4	0	0
Hypophosphatémie**	19.3	12.6	0	2.4	1.4	0
Affections hépatobiliaires						
Augmentation de la bilirubine	8.7	0	0	4.8	0	0
Élévation de l'ALAT	58.9	3.4	1.0	24.4	0	0
Élévation de l'ASAT	53.6	1.0	1.0	14.8	0	0
Investigations						
Élévation de l'amylasémie	12.6	2.4	1.4	6.2	0	1.0
Élévation de la lipasémie	11.1	2.4	0	2.9	0.5	0

* Version 3.0 des critères communs de toxicité (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events)

** L'étiologie de l'hypophosphatémie associée au sorafénib n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage par sorafénib. La dose la plus élevée de sorafénib ayant été étudiée en clinique est de 800 mg deux fois par jour. Les effets indésirables observés à cette dose ont été principalement des diarrhées et des réactions dermatologiques. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par sorafénib doit être suspendu et il convient d'instaurer un traitement symptomatique si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EX02

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase ayant démontré *in vitro* et *in vivo* des propriétés à la fois anti-prolifératives et anti-angiogéniques.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase qui réduit la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Le sorafénib inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogenèse tumorale. Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-

3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR-β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, tandis que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs tyrosine kinase.

Efficacité clinique

La tolérance et l'efficacité du sorafénib ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC), des patients atteints de carcinome rénal avancé (CR) et des patients atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD).

Carcinome hépatocellulaire

L'étude 3 (étude 100554) était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, conduite chez 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables entre le groupe sorafénib et le groupe placebo selon le statut ECOG (statut 0 : 54 % contre 54 %, statut 1 : 38 % versus 39 % ; statut 2 : 8 % versus 7 %), du stade TNM (stade I : < 1 % versus < 1 % ; stade II : 10,4 % versus 8,3 % ; stade III : 37,8 % versus 43,6 % ; stade IV : 50,8 % versus 46,9 %) et du stade BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (stade B : 18,1 % versus 16,8 % ; stade C : 81,6 % versus 83,2 % ; stade D : < 1 % versus 0 %).

L'étude a été arrêtée après qu'une analyse intermédiaire prévue de la survie globale a montré que le seuil d'efficacité prédéfini avait été franchi. Cette analyse de la survie globale a en effet mis en évidence un bénéfice statistiquement significatif du sorafénib par rapport au placebo en termes de survie globale (HR : 0,69, p = 0,00058, voir tableau 2).

Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique de score Child Pugh B sont limitées et un seul patient de score Child Pugh C a participé à l'étude.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité basés sur l'étude 3 (étude 100554) dans le carcinome hépatocellulaire

Paramètre d'efficacité	Sorafénib (N=299)	Placebo (N=303)	Valeur de p	HR (IC à 95 %)
Survie globale (OS) (médiane, semaines [IC à 95 %])	46,3 (40,9 ; 57,9)	34,4 (29,4 ; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55 ; 0,87)
Délai avant progression (TTP) (médiane, semaines [IC à 95 %])**	24,0 (18,0 ; 30,0)	12,3 (11,7 ; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45 ; 0,74)

IC = intervalle de confiance ; HR = hazard ratio (sorafénib versus placebo)

* statistiquement significatif car la valeur de p était inférieure au seuil d'arrêt prédéfini de 0,0077 selon O'Brien Fleming

** revue radiologique indépendante

Une deuxième étude internationale, multicentrique, de phase III, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo (étude 4, 11849) a évalué le bénéfice clinique du sorafénib chez 226 patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé. Cette étude, menée en Chine, Corée et Taiwan, a confirmé les résultats de l'étude 3 concernant le rapport bénéfice/risque favorable du sorafénib (HR [Survie globale] : 0,68 ; p = 0,01414).

En ce qui concerne les facteurs de stratification pré-spécifiés (statut ECOG, présence ou absence d'envahissement vasculaire macroscopique et/ou d'extension tumorale extra-hépatique) pour les études 3 et 4, le HR a systématiquement été en faveur du sorafénib comparé au placebo. Des analyses exploratoires par sous-groupes ont suggéré un effet du traitement moins prononcé chez les patients

présentant des métastases à distance à l'inclusion.

Carcinome rénal

La sécurité et l'efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome rénal avancé ont été étudiées au cours de deux études cliniques :

L'étude 1 (étude 11213) était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo, conduite chez 903 patients. Seuls les patients présentant un carcinome rénal à cellules claires avec un risque faible et intermédiaire selon la classification du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont été inclus. Les critères principaux d'efficacité de l'étude étaient la survie globale et la survie sans progression.

Environ la moitié des patients avait un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients était dans le groupe de pronostic de faible risque selon la classification du MSKCC.

La survie sans progression a été évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST. L'analyse de la survie sans progression a été conduite après 342 événements observés chez 769 patients. La médiane de la survie sans progression chez les patients randomisés pour recevoir du sorafénib était de 167 jours comparativement à 84 jours dans le groupe placebo (HR = 0,44 ; IC à 95 % : 0,35- 0,55 ; $p < 0,000001$). L'âge, le groupe de pronostic MSKCC, l'indice de performance ECOG et le traitement préalable n'ont pas affecté l'ampleur de l'effet du traitement.

Une analyse intermédiaire (seconde analyse intermédiaire) de la survie globale a été conduite après 367 décès sur 903 patients. La valeur nominale alpha de cette analyse était 0,0094. La médiane de survie était de 19,3 mois dans le groupe sorafénib, comparativement à 15,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,77 ; IC à 95 % : 0,63 - 0,95 ; $p = 0,015$). Au moment de cette analyse, environ 200 patients étaient passés du groupe placebo vers le groupe sorafénib.

L'étude 2 était une étude d'arrêt de phase II menée chez des patients atteints de tumeurs métastatiques, dont le carcinome rénal. Les patients stabilisés sous traitement par sorafénib ont été affectés par randomisation à un traitement par placebo ou à la poursuite du traitement par sorafénib. La survie sans progression chez les patients avec un carcinome rénal était significativement plus longue dans le groupe sorafénib (163 jours) que dans le groupe placebo (41 jours) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)

L'étude 5 (étude 14295) était un essai international de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez 417 patients atteints de CTD localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif. La survie sans progression (SSP), évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST, constituait le principal critère d'évaluation de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse tumorale et la durée de réponse. À la suite de la progression de la maladie, les patients étaient autorisés à recevoir du sorafénib en ouvert.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie dans les 14 mois précédant leur inclusion et être atteints d'un CTD réfractaire à l'iode radioactif (IRA). Le CTD réfractaire à l'IRA était défini comme suit : présence d'une lésion sans capture de l'iode sur une scintigraphie à l'IRA, ou patients ayant reçu une dose d'IRA correspondant à une activité cumulée $\geq 22,2$ GBq, ou survenue d'une progression de la maladie après un traitement par IRA dans les 16 mois précédant l'inclusion ou après deux traitements par IRA à 16 mois d'intervalle.

Les caractéristiques démographiques initiales et autres caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Des métastases étaient présentes dans les poumons chez 86 % des patients, dans les ganglions lymphatiques chez 51 % d'entre eux et dans les os chez 27 % d'entre eux. Le niveau médian d'activité cumulée d'iode radioactif reçue avant l'inclusion était d'environ 14,8 GBq.

La majorité des cas était des carcinomes papillaires (56,8 %), suivis de carcinomes folliculaires (25,4 %) et de carcinomes peu différenciés (9,6 %).

La durée médiane de survie sans progression (SSP) a été de 10,8 mois dans le groupe sorafénib contre 5,8 mois dans le groupe placebo (HR = 0,587 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,454 ; 0,758 ; p unilatéral < 0,0001). L'effet du sorafénib sur la SSP a été le même quel que soit la région géographique, l'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans), le sexe, le sous-type histologique et la présence ou l'absence de métastases osseuses.

Dans une analyse de la survie globale réalisée 9 mois après le gel de base pour l'analyse finale de la SSP, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie globale (HR = 0,884 ; IC à 95 % : 0,633 ; 1,236 ; p unilatéral = 0,236). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe sorafénib et était de 36,5 mois dans le groupe placebo. Au total, 157 (75 %) des patients randomisés sous placebo et 61 (30 %) des patients randomisés sous sorafénib ont reçu un traitement en ouvert par sorafénib.

La durée médiane du traitement, au cours de la période en double aveugle, a été de 46 semaines (intervalle : 0,3-135) chez les patients traités par sorafénib et de 28 semaines (intervalle : 1,7-132) chez les patients ayant reçu le placebo.

Aucune réponse complète (RC) selon les critères RECIST n'a été observée. Le taux de réponse global (RC + réponses partielles [RP]) établi après évaluation radiologique indépendante a été plus élevé dans le groupe sorafénib (24 patients, 12,2 %) que dans le groupe placebo (1 patient, 0,5 %) (p unilatéral < 0,0001). La durée médiane de réponse a été de 309 jours (IC à 95 % : 226 ; 505 jours) chez les patients traités par sorafénib ayant présenté une RP.

Une analyse de sous-groupe post hoc en fonction de la taille tumorale maximale a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo chez les patients dont la taille tumorale maximale était de 1,5 cm ou plus [HR : 0,54 (IC à 95 % : 0,41 ; 0,71)], tandis qu'un effet numériquement plus faible a été décrit chez les patients dont la taille tumorale maximale était inférieure à 1,5 cm [HR : 0,87 (IC à 95 % : 0,40 ; 1,89)].

Une analyse de sous-groupe post hoc en fonction de la présence de symptômes avant l'initiation du traitement a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo à la fois chez les patients symptomatiques et asymptomatiques. Le HR de la SSP était de 0,39 (IC à 95 % : 0,21 ; 0,72) chez les patients symptomatiques et de 0,60 (IC à 95 % : 0,45 ; 0,81) chez les patients asymptomatiques.

Allongement de l'intervalle QT

Dans une étude de pharmacologie clinique, des mesures de l'intervalle QT/QTc ont été enregistrées chez 31 patients avant traitement (mesures de référence) et après traitement. Après un cycle thérapeutique de 28 jours, au moment de la concentration maximale en sorafénib, l'intervalle QTcB a été allongé de 4±19 ms et l'intervalle QTcF de 9±18 ms, par rapport aux mesures de référence (avant traitement). Aucun patient n'a présenté un intervalle QTcB ou QTcF > 500 ms lors de la surveillance de l'ECG après le traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome rénal ou du bassinet (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein et de la tumeur rhabdoïde du rein), dans le carcinome du foie et le carcinome intra-hépatique des voies biliaires (à l'exclusion des hépatoblastomes) et dans le carcinome thyroïdien différencié (voir rubrique 4.2 pour les informations

concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

La biodisponibilité relative moyenne des comprimés de sorafénib est de 38-49 % par rapport à une solution buvable. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales du sorafénib sont atteintes en 3 heures environ. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeun. A des doses supérieures à 400 mg deux fois par jour, les C_{max} et ASC moyennes du sorafénib augmentaient de façon inférieure à une augmentation proportionnelle à la dose. *In vitro*, la liaison du sorafénib aux protéines plasmatiques humaines s'élève à 99,5 %.

L'administration répétée de sorafénib pendant 7 jours a entraîné une accumulation 2,5 à 7 fois plus élevée que celle observée lors d'une administration unique. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours, le rapport entre les concentrations moyennes maximales (pic) et minimales (vallée) étant inférieur à 2.

Les concentrations du sorafénib à l'état d'équilibre après administration de 400 mg deux fois par jour ont été évaluées chez des patients atteints de CTD, CR et CHC. La concentration moyenne la plus élevée a été observée chez les patients atteints de CTD (environ deux fois celle observée chez les patients atteints de CR et de CHC), mais la variabilité a toutefois été importante avec tous les types de tumeurs. La cause de cette concentration plus importante chez les patients atteints de CTD n'est pas connue.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination du sorafénib est comprise entre environ 25 à 48 heures. Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie via un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi que via une glucuroconjugaison assurée par l'UGT1A9. Les formes conjuguées du sorafénib peuvent être scindées au niveau du tractus gastro-intestinal par des bactéries à activité glucuronidase permettant la réabsorption des formes non conjuguées de la substance active. L'administration concomitante de néomycine a montré une interférence avec ce mécanisme, réduisant ainsi la biodisponibilité moyenne de sorafénib de 54 %.

Le sorafénib représente environ 70-85 % des analytes circulant dans le plasma 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, le pyridine N-oxyde, montre une activité *in vitro* comparable à celle du sorafénib. Le sorafénib représente environ 9 à 16 % des analytes circulants à l'état d'équilibre.

Après administration orale d'une dose de 100 mg de sorafénib en solution, 96 % de la dose a été éliminée en 14 jours, 77 % de la dose étant excrétée dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine, indiquant que l'excrétion biliaire de la substance active sous forme inchangée pourrait contribuer à l'élimination du sorafénib.

Pharmacocinétique dans certaines populations particulières

Les analyses des données démographiques suggèrent qu'il n'existe pas de relation entre les propriétés pharmacocinétiques et l'âge (jusqu'à 65 ans), le sexe, ou le poids corporel.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour déterminer la pharmacocinétique du sorafénib chez l'enfant.

Origine ethnique

Il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients caucasiens et asiatiques.

Insuffisance rénale

Dans quatre essais cliniques de phase I, l'exposition au sorafénib à l'état d'équilibre était comparable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Dans une étude de pharmacologie clinique (dose unique de 400 mg de sorafénib), aucune relation n'a été observée entre l'exposition au sorafénib et la fonction rénale chez les sujets présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse.

Insuffisance hépatique

Chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) et présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh A ou B), les expositions étaient comparables et figuraient dans la fourchette observée chez des patients sans insuffisance hépatique. Chez des patients non-CHC Child Pugh A et B, la pharmacocinétique du sorafénib était similaire à celle des volontaires sains. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Le sorafénib étant principalement éliminé par le foie, l'exposition pourrait augmenter dans cette population de patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique du sorafénib a été évalué chez la souris, le rat, le chien et le lapin. Des études de toxicité à administration répétée ont montré des modifications (dégénérescence et régénérescence) de divers organes à des expositions inférieures à celles attendues chez l'homme (sur la base de comparaisons d'ASC).

Après administration répétée à de jeunes chiens en période de croissance, des effets sur les os et les dents ont été observés à des expositions inférieures à l'exposition clinique. Les modifications observées consistaient en un épaississement irrégulier du cartilage de croissance fémoral, un déficit cellulaire de la moelle osseuse à proximité du cartilage de croissance altéré, ainsi que des altérations de la composition de la dentine. De tels effets n'ont pas été provoqués chez le chien adulte.

Le programme standard d'études de génotoxicité a été réalisé et des résultats positifs ont été obtenus ; en effet, une augmentation des aberrations chromosomiques structurales a été observée lors d'un test *in vitro* évaluant la clastogénicité sur cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) en présence d'une activation métabolique. Le sorafénib n'a pas montré de potentiel génotoxique dans le test d'Ames ni dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Un produit intermédiaire du procédé de fabrication, également présent dans la substance active finale (< 0,15 %) s'est révélé mutagène dans les essais *in vitro* sur cellules bactériennes (test d'Ames). De plus, le lot de sorafénib testé au cours des études de génotoxicité incluait 0,34 % de PAPE.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec le sorafénib.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez l'animal avec le sorafénib pour évaluer l'effet sur la fertilité. On peut toutefois s'attendre à une altération de la fertilité chez le mâle et la femelle. En effet, des études à administration répétée chez l'animal ont mis en évidence des modifications des organes reproducteurs mâles et femelles à des expositions inférieures aux expositions cliniques anticipées (sur la base des ASC). Les modifications caractéristiques étaient des signes de dégénérescence et de retard de développement des testicules, de l'épididyme, de la prostate et des vésicules séminales chez le rat. Chez la femelle du rat, une nécrose centrale du corps jaune et un arrêt du développement folliculaire ont été observés au niveau des ovaires. Chez le chien, on a noté une dégénérescence tubulaire des testicules.

ainsi qu'une oligospermie.

Le sorafénib s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin en cas d'expositions inférieures aux expositions cliniques. Les effets observés ont été une diminution du poids corporel chez les mères et les fœtus, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et un nombre plus élevé de malformations externes et viscérales.

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le tosylate de sorafénib est susceptible de présenter une persistance, une bioaccumulation et une toxicité dans l'environnement. (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hypromellose 2910 (E464)

Croscarmellose sodique (E468)

Cellulose microcristalline (E460)

Stéarate de magnésium (E470b)

Laurylsulfate de sodium (E514)

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose 2910 (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour les plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC :

4 ans

Pour les plaquettes en aluminium-PVC/PE/PVDC :

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC :

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les plaquettes en aluminium-PVC/PE/PVDC :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

56, 112 comprimés pelliculés conditionnés dans des plaquettes en aluminium-PVC/PE/PVDC.

56 x 1, 112 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unidoses perforées en aluminium-PVC/PE/PVDC.

60 comprimés pelliculés conditionnés dans des plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament est susceptible de présenter un risque pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE598862 (aluminium-OPA/Alu/PVC)
BE598871 (aluminium-PVC/PE/PVDC)

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

Date de première autorisation : 27/04/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2024
Date de mise à jour du texte: 06/2024