

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sorafénib Sandoz 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 brun-rouges, ronds, biconvexes, portant l'inscription « 200 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face avec un diamètre de comprimé de 12,0 mm  $\pm$  5%.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Carcinome hépatocellulaire

Sorafénib Sandoz est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (voir rubrique 5.1).

##### Carcinome rénal

Sorafénib Sandoz 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 chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

##### Carcinome thyroïdien différencié

Sorafénib Sandoz 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 Sorafénib Sandoz doit être suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

##### Posologie

La dose de Sorafénib Sandoz recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière 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 Sandoz sera ramenée 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 Sandoz sera diminuée jusqu'à 600 mg de sorafénib par jour en 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 Sandoz peut être diminuée jusqu'à 400 mg de sorafénib par jour en prises distinctes (deux comprimés de 200 mg à douze heures d'intervalle) et, si nécessaire, elle peut encore être 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 Sandoz peut être réaugmentée.

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Sujets âgés*

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

#### *Insuffisants rénaux*

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.

#### *Insuffisants hépatiques*

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 gardes spéciales et précautions d'emploi**

#### Toxicités dermatologiques

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous sorafénib sont les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et les éruptions cutanées (rash). Ceux-ci sont habituellement de Grade 1 et 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CCT) et apparaissent généralement au cours des 6 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 standard par des antihypertenseurs. Il conviendra de surveiller régulièrement la pression artérielle et de la traiter le cas échéant, conformément aux pratiques médicales habituelles. 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).

### 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.

### 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 l'instauration de sorafénib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

### Hypoglycémie

Une diminution de la glycémie, dans certains cas cliniquement symptomatique et nécessitant une hospitalisation suite à 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 suite à 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 apparaissant 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 reliés au 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 du QT

Il a été montré que le sorafénib allongeait l'espace QT/QTc (voir rubrique 5.1), ce qui est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. Il convient d'utiliser le sorafénib avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'espace QTc, tels que les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients traités par de fortes doses cumulées d'anthracycline, les patients traités par certains anti-arythmiques ou d'autres médicaments qui allongent l'espace QT ainsi que les patients présentant des troubles du bilan électrolytique 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.

#### 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'étaient pas associées à des tumeurs intra-abdominales décelables.

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

#### 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 sorafénib pourrait être augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Administration concomitante de warfarine

Des saignements peu fréquents ou des élévations de l'INR (International Normalised Ratio) 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 une modification du taux de prothrombine, de l'INR ou l'apparition d'épisodes hémorragiques (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 ré-installation 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 constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies.

#### Sujets âgés

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 ex. 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. Ces résultats ont été observés dans deux études randomisées incluant des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules. Le 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 et de 1,22 (IC à 95 % : 0,82- 1,80) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à gemcitabine/cisplatine. Aucune cause prédominante 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 de 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 par la 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 oesophagiennes 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 était plus fréquente et plus sévère chez les patients atteints d'un CTD, en particulier chez 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 la classification des groupes de pronostic du MSKCC [Memorial Sloan Kettering Cancer Center]) n'ont pas été inclus dans l'étude clinique de phase III dans le carcinome rénal (voir l'étude 1 dans la rubrique 5.1), et le rapport bénéfice/risque du traitement n'a donc pas été évalué chez ces patients.

#### Sorafénib Sandoz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium 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 précédant 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 ex. *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 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 improbables.

#### Substrats du 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 CYP2B6), 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 placebo. Ainsi, on peut donc considérer que le risque d'inhibition *in vivo* du CYP2C9 par le sorafénib est 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, dextrométhorphanne ou d'oméprazole, qui sont respectivement des substrats des cytochromes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19, n'a pas modifié l'exposition à ces produits. 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 traitement de cultures d'hépatocytes humains par le sorafénib, indiquant qu'il est improbable 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 avec le sorafénib.

#### Association avec d'autres agents anti-cancéreux

Dans des études cliniques, le sorafénib a été administré avec différents agents anti-cancéreux à leurs posologies habituelles, notamment 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/m<sup>2</sup>) et de carboplatine (ASC = 6) avec le sorafénib (≤ 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/m<sup>2</sup>, 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 résultats 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 et le jour de l'administration). La signification clinique de l'augmentation des expositions au sorafénib et au paclitaxel lors de l'administration concomitante de sorafénib sans un arrêt du sorafénib n'est pas connue.

#### Capécitabine

L'administration concomitante de capécitabine (750-1 050 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour, du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour d'un cycle de 21 jours) avec le sorafénib (200 ou 400 mg deux fois par jour, administration continue sans interruption) n'a pas entraîné de changement significatif de l'exposition au sorafénib, mais une augmentation de l'exposition de 15-50 % à la capécitabine et de 0-52 % au 5-FU. La signification clinique de ces augmentations faibles à modestes de l'exposition à la capécitabine et au 5-FU lors de l'administration concomitante avec le sorafénib n'est pas connue.

#### 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, il a été observé une augmentation de 67 à 120 % de l'ASC du SN-38 et 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 (75 ou 100 mg/m<sup>2</sup> administré une fois tous les 21 jours) administré en association avec le sorafénib (200 mg ou 400 mg 2 fois par jours administré du 2<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour d'un cycle de 21 jours avec un arrêt de trois jours autour de l'administration du docétaxel) a induit une augmentation de 36 à 80 % de l'ASC et de 16 à 32 % du C<sub>max</sub> 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) conduisant 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 diminuée 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 traversaient 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 attentivement évalué 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 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 de l'enfant (voir rubrique 5.3), les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par sorafénib.

#### Fertilité

Les résultats issus des études réalisées chez l'animal indiquent 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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucune donnée ne semble montrer que le sorafénib puisse avoir ce type d'effet.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables graves les plus importants étaient 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 depuis la commercialisation sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous par classes 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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Ensemble des effets indésirables rapportés chez des patients au cours de plusieurs études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation**

Classes 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 thrombopénie			
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire) choc anaphylactique	œdème de Quincke	
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 dysgueusie	leucoencéphalopathie postérieure réversible*		encéphalopathie <sup>o</sup>
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes			
Affections cardiaques		insuffisance cardiaque congestive* ischémie myocardique et infarctus du myocarde*		allongement du QT	
Affections	hémorragie (y	bouffées	crise		anévrismes et

vasculaires	compris gastro-intestinale*, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale*) hypertension artérielle	vasomotrices	hypertensive*		dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		rhinorrhée dysphonie	pneumopathie interstitielle* (pneumopathie, pneumopathie post-radique, détresse respiratoire aigüe, etc.)		
Affections gastro-intestinales	diarrhée nausée vomissements constipation	stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie) dyspepsie dysphagie reflux gastro-œsophagien	pancréatite gastrite perforations gastro-intestinales*		
Affections hépatobiliaires			augmentation de la bilirubine et ictère cholécystite cholangite	hépatite 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 leucocyto-clastique syndrome de Lyell*	
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 de l'amyasémie élévation de la lipasémie	élévation transitoire des transaminases	élévation transitoire des phosphatases alcalines INR anormal taux de prothrombine anormal		

- \* Effets indésirables fatals ou pouvant menacer le pronostic vital. Ces effets sont « peu fréquents » ou 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 commercialisation.

### Informations supplémentaires sur certains effets indésirables

#### *Insuffisance cardiaque congestive*

Au cours des essais cliniques menés par le laboratoire, 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 (CR), 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 (CHC), 0,99 % des patients traités par sorafénib et 1,1 % des patients du bras placebo ont présenté ces effets indésirables.

#### *Informations supplémentaires concernant les populations particulières*

Au cours des essais cliniques, certains effets indésirables médicamenteux, comme le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopecie, la perte de poids, l'hypertension artérielle, l'hypocalcémie et le kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, se sont produits de façon nettement plus fréquente 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 1)

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 sont survenues chez 11 % et 9 % des patients dans le groupe traité par sorafénib respectivement dans l'étude 1 (CR) et l'étude 3 (CHC), 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 % chez les 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, 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.

Une hypophosphatémie a été très fréquemment observée chez 45 % et 35 % des patients traités par sorafénib contre 12 % et 11 % des patients sous placebo respectivement dans l'étude 1 et 3. Une hypophosphatémie de CTCAE Grade 3 (1 à 2 mg/dl) est survenue dans l'étude 1 chez 13 % des patients traités par sorafénib et chez 3 % des patients du groupe placebo, dans l'étude 3 chez 11 % des patients traités par sorafénib et chez 2 % des patients du groupe placebo. Aucun cas d'hypophosphatémie de CTCAE Grade 4 (< 1 mg/dl) n'a été rapporté ni dans le groupe traité par sorafénib ni dans le groupe placebo dans l'étude 1, et 1 cas a été rapporté dans le groupe placebo dans l'étude 3. L'étiologie de l'hypophosphatémie associée au sorafénib est inconnue.

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

Une hypocalcémie a été rapportée chez 12 % et 26,5 % des patients traités par sorafénib contre 7,5 % et 14,8 % des patients sous placebo dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement. La plupart des cas d'hypocalcémie rapportés ont été de faible grade (CTCAE Grade 1 et 2). Une hypocalcémie de CTCAE Grade 3 (6,0 à 7,0 mg/dl) s'est produite chez 1,1 % et 1,8 % des patients traités par sorafénib et chez 0,2 % et 1,1 % des patients sous placebo, et une hypocalcémie de CTCAE Grade 4 (< 6,0 mg/dl) s'est produite chez 1,1 % et 0,4 % des patients traités par sorafénib et chez 0,5 % et 0 % des patients sous placebo dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement. L'étiologie de l'hypocalcémie associée au sorafénib est inconnue.

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.

#### Anomalies des analyses de laboratoire chez les patients atteints de CTD (étude 5)

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.

Les autres anomalies biologiques cliniquement pertinentes qui ont été observées au cours de l'étude 5 sont présentées dans le tableau 2.

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

Paramètre de laboratoire (en % des échantillons étudiés)	Sorafénib N=207			Placebo N=209		
	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>						
Anémie	30.9	0.5	0	23.4	0.5	0
Thrombopénie	18.4	0	0	9.6	0	0
Neutropénie	19.8	0.5	0.5	12	0	0
Lymphopénie	42	9.7	0.5	25.8	5.3	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Hypokaliémie	17.9	1.9	0	2.4	0	0
Hypophosphatémie**	19.3	12.6	0	2.4	1.4	0
<b>Affections hépatobiliaires</b>						
Augmentation de la bilirubine	8.7	0	0	4.8	0	0
Elévation de l'ALAT	58.9	3.4	1.0	24.4	0	0
Elévation de l'ASAT	53.6	1.0	1.0	14.8	0	0
<b>Investigations</b>						
Augmentation de l'amylasémie	12.6	2.4	1.4	6.2	0	1.0
Augmentation 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 suspects

La déclaration des effets indésirables suspects 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 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 : 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 diminue 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'angiogénèse 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- $\beta$ ). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- $\beta$  sont des récepteurs tyrosine kinase.

#### Efficacité clinique

La sécurité 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 internationale, 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 % *versus* 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 ait montré que le seuil d'efficacité pré-spécifié 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 concernant la survie globale (HR : 0,69,  $p = 0,00058$ , voir tableau 3).

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 à partir de 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 [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)
Temps jusqu'à 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 pré-spécifié de 0,0077 selon O'Brien Fleming

\*\* revue radiologique indépendante

Une deuxième étude internationale, multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre 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 à l'inclusion des métastases à distance.

### Carcinome rénal

La sécurité et l'efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome rénal (CR) 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 contre placebo conduite chez 903 patients. Seuls les patients présentant un carcinome rénal à cellule claire 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 (PFS).

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 niveau bas 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'importance 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 de phase II d'arrêt randomisé chez des patients atteints de divers cancers métastatiques y compris 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 par une revue de radiologie indépendante en aveugle selon les critères RECIST, constituait le critère d'évaluation principal de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse tumorale et la durée de la réponse. Après progression de la maladie, les patients étaient autorisés à recevoir du sorafénib en ouvert.

Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils avaient présenté une progression de la maladie dans les 14 mois précédant leur inclusion et s'ils étaient 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.

Une analyse de la survie globale réalisée 9 mois après la clôture des données pour l'analyse finale de la SSP n'a pas révélé de différence statistiquement significative 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 du QT

Dans une étude clinique de pharmacologie, des mesures de l'espace QT/QTc ont été enregistrées chez 31 patients avant (mesures de référence) et après traitement. Après un cycle thérapeutique de 28 jours, au moment de la concentration maximale en sorafénib, l'espace QTcB a été allongé de  $4 \pm 19$  ms et l'espace QTcF de  $9 \pm 18$  ms, par rapport aux mesures de référence chez placebo (avant traitement). Aucun patient n'a présenté un espace 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) et dans le carcinome du foie et le carcinome des voies biliaires intra-hépatique (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, le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en environ 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeûn.

Au-delà de 400 mg administrés deux fois par jour, les  $C_{max}$  et ASC moyennes du sorafénib n'augmentaient pas proportionnellement à la dose. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines du sorafénib est de 99,5 %.

Une administration répétée de sorafénib pendant 7 jours a entraîné une accumulation 2,5 à 7 fois plus importante que celle observée lors d'une administration unique. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours, avec un rapport des concentrations moyennes maximales (pic) et minimales (vallée) 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 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 d'environ 25 à 48 heures. Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'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 du principe actif. L'administration concomitante de néomycine a montré une interférence avec ce mécanisme, diminuant 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 et constitue environ 9 - 16 % des analytes circulants à l'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 du principe actif sous forme inchangée contribuerait à l'élimination du sorafénib.

#### Pharmacocinétique chez des populations particulières

Les analyses des données démographiques ne suggèrent 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 les patients pédiatriques.

#### Origine ethnique

Il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques chez les patients Caucasiens et Asiatiques.

#### Insuffisants rénaux

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 à 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 avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse.

#### Insuffisants hépatiques

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 se trouvaient 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 tolérance préclinique du sorafénib a été évalué chez la souris, le rat, le chien et le lapin. Des études de toxicité à doses répétées ont montré des modifications (dégénérescence et régénérescence) de divers organes pour des expositions inférieures à celles attendues chez l'homme (basé sur des 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. Pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques, les modifications consistaient en un épaissement irrégulier du cartilage de croissance fémoral, en un déficit cellulaire de la moelle osseuse à proximité du cartilage de croissance altéré et 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 puisqu'une augmentation d'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 ou dans le test du micronucleus *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 ou la femelle. En effet, des études à doses répétées chez l'animal ont mis en évidence des modifications des organes reproducteurs mâles et femelles pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques anticipées (basé sur les 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 et une oligospermie.

Le sorafénib s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin pour des expositions situées en dessous des expositions cliniques. Les effets observés ont été des pertes de poids materno-fœtales, un nombre plus élevé d'avortements et 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. Les informations relatives à l'évaluation du risque environnemental sont disponibles dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR) de ce médicament (voir rubrique 6.6).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé :

Hypromellose 2910 (E 464)

Croscarmellose sodique (E 468)

Cellulose microcristalline (E 460)

Stéarate de magnésium (E 470b)

Laurilsulfate de sodium (E 514)

#### Pelliculage du comprimé :

Hypromellose 2910 (E 464)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol (E 1521)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Pour des plaquettes en Aluminium-OPA/Alu/PVC :

3 ans

Pour des plaquettes en Aluminium-PVC/PE/PVDC :

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pour des plaquettes en Aluminium-OPA/Alu/PVC :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour des 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**

28, 56, 112 comprimés pelliculés en plaquettes en Aluminium-PVC/PE/PVDC.

56 x 1, 112 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes en Aluminium-PVC/PE/PVDC plaquettes unitaires perforées.

60 comprimés pelliculés en plaquettes en Aluminium-OPA/Alu/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Ce médicament peut présenter un risque potentiel 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 MARCHÉ**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Plaquettes en Aluminium-OPA/Alu/PVC : BE565182

Plaquettes en Aluminium-PVC/PE/PVDC : BE565191

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

Date de première autorisation : 24 juin 2020  
Date de renouvellement de l'autorisation : 15 janvier 2025

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 02/2025