

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nexavar 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 ronds, à facettes biconvexes, rouges, avec la croix Bayer sur une face et "200" sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Carcinome hépatocellulaire

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (Cf. rubrique 5.1).

#### Carcinome rénal

Nexavar 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

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

#### Posologie

La dose de Nexavar 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 Nexavar sera ramenée à deux comprimés de 200 mg de sorafénib une fois par jour (Cf. 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 Nexavar 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 Nexavar 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 Nexavar peut être réaugmentée.

#### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de Nexavar 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 (Cf. 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) (Cf. 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 au principe actif 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 (Cf. 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 (Cf. 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 l'instauration de Nexavar, 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 (Cf. rubrique 4.8).

### Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 1, Cf. 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 (Cf. 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 (Cf. rubrique 4.8).

### Allongement du QT

Il a été montré que le sorafénib allongeait l'espace QT/QT<sub>c</sub> (Cf. 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 QT<sub>c</sub>, 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).

### 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 sorafénib pourrait être augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Cf. 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 (Cf. 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-institution 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 exemple l'irinotécan) ou la voie UGT1A9 (Cf. rubrique 4.5).

La prudence est recommandée lors de l'administration de sorafénib avec le docétaxel (Cf. 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 95 % : 1,19-2,74) dans l'étude évaluant l'efficacité de sorafénib associé à paclitaxel / carboplatine et de 1,22 (IC 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 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 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.

### Informations sur les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire 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 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 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 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 placebo. Ainsi, on peut donc considérer que le risque d'inhibition du CYP2C9 par le sorafénib est faible. Cependant, il convient de surveiller régulièrement l'INR des patients traités par la warfarine ou la phenprocoumone (Cf. rubrique 4.4).

### Substrats des CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19

L'administration concomitante de sorafénib et de midazolam, dextrométhorphan 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 (Cf. 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 ( $\leq$  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/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 (Cf. 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 (Cf. 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, Métabolisme 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 concernant 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 (Cf. 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

Il n'existe pas de données concernant le passage du sorafénib dans le lait maternel humain. 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 (Cf. 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 en outre que le sorafénib peut altérer la fertilité des mâles et des femelles (Cf. 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 des études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation de Nexavar 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 ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $<1/1\ 000$ ) non déterminée (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 des études cliniques ou lors de l'utilisation depuis la commercialisation de Nexavar.**

| 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<br>neutropénie<br>anémie<br>thrombopénie          |                                                                                                  |                  |                           |
| Affections du système immunitaire                   |                              |                                                              | réactions d'hyper-sensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire)<br>choc anaphylactique | œdème de Quincke |                           |
| Affections endocriniennes                           |                              | hypothyroïdie                                                | hyperthyroïdie                                                                                   |                  |                           |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition          | anorexie<br>hypophosphatémie | hypocalcémie<br>hypokaliémie<br>hyponatrémie<br>hypoglycémie | déshydratation                                                                                   |                  | syndrome de lyse tumorale |
| Affections psychiatriques                           |                              | dépression                                                   |                                                                                                  |                  |                           |

| Classes de systèmes d'organes                          | Très fréquent                                                                                                            | Fréquent                                                                                                      | Peu fréquent                                                                                                 | Rare                     | Fréquence indéterminée                |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Affections du système nerveux                          |                                                                                                                          | neuropathie sensitive périphérique dysgueusie                                                                 | leucoencéphalopathie postérieure réversible*                                                                 |                          | encéphalopathie°                      |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe               |                                                                                                                          | acouphènes                                                                                                    |                                                                                                              |                          |                                       |
| Affections cardiaques                                  |                                                                                                                          | insuffisance cardiaque congestive*<br>ischémie myocardique et infarctus du myocarde*                          |                                                                                                              | allongement du QT        |                                       |
| Affections vasculaires                                 | hémorragie (y compris gastro-intestinale*, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale*)<br>hypertension artérielle | bouffées vasomotrices                                                                                         | crise hypertensive*                                                                                          |                          | anévrismes et dissections artérielles |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |                                                                                                                          | rhinorrhée<br>dysphonie                                                                                       | pneumopathie interstitielle*<br>(pneumopathie, pneumopathie post-radique, détresse respiratoire aigüe, etc.) |                          |                                       |
| Affections gastro-intestinales                         | diarrhée<br>nausée<br>vomissements<br>constipation                                                                       | stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie)<br>dyspepsie<br>dysphagie<br>reflux gastro-œsophagien | pancréatite<br>gastrite<br>perforations gastro-intestinales*                                                 |                          |                                       |
| Affections hépatobiliaires                             |                                                                                                                          |                                                                                                               | augmentation de la bilirubine et ictère, cholestase, cholangite                                              | hépatite médicamenteuse* |                                       |

| Classes de systèmes d'organes                           | Très fréquent                                                                                         | Fréquent                                                                                                                    | Peu fréquent                                                                                    | Rare                                                                                                                              | Fréquence indéterminée |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | sécheresse cutanée<br>rash<br>alopécie<br>syndrome main-pied**<br>érythème<br>prurit                  | kérato-acanthome/<br>carcinome épidermoïde cutané<br>dermatite exfoliative<br>acné<br>desquamation cutanée<br>hyperkératose | eczéma<br>érythème polymorphe                                                                   | réactivation de la dermatite radio-induite<br>syndrome de Stevens-Johnson<br>vascularite leucocyto-clasique<br>syndrome de Lyell* |                        |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | arthralgie                                                                                            | myalgie<br>spasmes musculaires                                                                                              |                                                                                                 | rhabdomyolyse                                                                                                                     |                        |
| Affections du rein et des voies urinaires               |                                                                                                       | insuffisance rénale<br>protéinurie                                                                                          |                                                                                                 | syndrome néphrotique                                                                                                              |                        |
| Affections des organes de reproduction et du sein       |                                                                                                       | dysfonction érectile                                                                                                        | gynécomastie                                                                                    |                                                                                                                                   |                        |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | fatigue<br>douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale et céphalée)<br>fièvre | asthénie<br>syndrome pseudo-grippal<br>inflammation des muqueuses                                                           |                                                                                                 |                                                                                                                                   |                        |
| Investigations                                          | perte de poids<br>élévation de l'amylasémie<br>élévation de la lipasémie                              | élévation transitoire des transaminases                                                                                     | élévation transitoire des phosphatases alcalines<br>INR anormal<br>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 (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 supplémentaires concernant les 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, se sont produites 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 (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 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 % 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 biologiques 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 biologiques apparues sous traitement chez les patients atteints de CTD (étude 5) au cours de la période en double aveugle**

| Paramètre biologique,<br>(en % des échantillons<br>étudiés) | Sorafénib N = 207 |             |             | Placebo N = 209 |             |             |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|
|                                                             | Tous<br>grades*   | Grade<br>3* | Grade<br>4* | Tous<br>grades* | Grade<br>3* | Grade<br>4* |
| Affections hématologiques et du système lymphatique         |                   |             |             |                 |             |             |
| 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           |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition                  |                   |             |             |                 |             |             |
| 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 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. PROPRIÉTÉS 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-β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors 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 % *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, Cf. 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<br>(N=299)  | Placebo<br>(N=303)    | Valeur de P | HR<br>(95 % CI)       |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| Survie Globale<br>[médiane, semaines<br>(IC à 95 %)]                       | 46,3<br>(40,9 - 57,9) | 34,4<br>(29,4 - 39,4) | 0,00058*    | 0,69<br>(0,55 - 0,87) |
| Temps jusqu'à<br>progression (TTP)<br>[médiane, semaines<br>(IC à 95 %)]** | 24,0<br>(18,0 - 30,0) | 12,3<br>(11,7 - 17,1) | 0,000007    | 0,58<br>(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 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 tolérance 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 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.

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 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 ; 95 % IC : 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 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 du QT

Dans une étude clinique de pharmacologie, des mesures de l'espace QT/QT<sub>c</sub> 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 QT<sub>cB</sub> a été allongé de 4±19 ms et l'espace QT<sub>cF</sub> de 9±18 ms, par rapport aux mesures de référence (avant traitement). Aucun patient n'a présenté un espace QT<sub>cB</sub> ou QT<sub>cF</sub> > 500 ms lors de la surveillance de l'ECG après le traitement (Cf. 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 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<sub>max</sub> 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 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 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.

### Enfants

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 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 épaississement 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.

Dans une étude de carcinogénèse menée durant 2 ans chez la souris, des cas d'adénocarcinome du côlon associés à une hyperplasie sévère et une inflammation ont été observés et, dans une étude de carcinogénèse menée durant 2 ans chez le rat, des cas d'adénome des cellules des îlots pancréatiques ont été observés. Les expositions systémiques obtenues dans les deux études de carcinogénèse étaient inférieures aux expositions cliniques chez l'homme à la dose recommandée. Les cas observés étaient peu nombreux et la pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique  
Cellulose microcristalline  
Hypromellose  
Laurilsulfate de sodium  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage du comprimé

Hypromellose  
Macrogol (3350)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

112 (4 x 28) comprimés pelliculés sous plaquettes transparentes (Polypropylène/Aluminium).

### **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**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/342/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 juillet 2006  
Date de dernier renouvellement : 29 juin 2011

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nexavar 200 mg comprimés pelliculés  
sorafénib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

112 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> |
|--------------------------------------------------------|

EU/1/06/342/001

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. NUMÉRO DU LOT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b> |
|--------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b> |
|--------------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Nexavar 200 mg

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b> |
|------------------------------------------------|

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b> |
|------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nexavar 200 mg comprimés  
sorafenib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer (Logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

LUN  
MAR  
MER  
JEU  
VEN  
SAM  
DIM

## **B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Nexavar 200 mg comprimés pelliculés sorafénib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Nexavar et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nexavar
3. Comment prendre Nexavar
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nexavar
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Nexavar et dans quels cas est-il utilisé ?**

Nexavar est utilisé dans le traitement du cancer du foie (*carcinome hépatocellulaire*).

Nexavar est aussi utilisé dans le traitement du cancer du rein (*carcinome rénal avancé*) à un stade avancé lorsque le traitement standard n'a pas aidé à arrêter votre maladie ou est considéré inadapté.

Nexavar est utilisé dans le traitement du cancer de la thyroïde (*carcinome thyroïdien différencié*).

Nexavar est également dénommé *inhibiteur multikinase*. Il agit en ralentissant la vitesse de croissance des cellules cancéreuses et en bloquant l'apport en sang nécessaire à la croissance des cellules cancéreuses.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nexavar ?**

##### **Ne prenez jamais Nexavar :**

- **si vous êtes allergique** au sorafénib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nexavar.

##### **Faites attention avec Nexavar**

- **Si vous avez des problèmes cutanés.** Nexavar peut entraîner des éruptions et des réactions cutanées, en particulier au niveau des mains et des pieds. De tels effets peuvent être généralement traités par votre médecin. Dans le cas contraire, votre médecin pourra interrompre le traitement ou l'arrêter complètement.
- **Si vous avez une pression artérielle élevée.** Nexavar peut augmenter la pression artérielle et votre médecin surveillera généralement votre pression artérielle et pourra vous donner un médicament pour traiter celle-ci.
- **Si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme** (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) **ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.**

- **Si vous êtes diabétique.** Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être contrôlée régulièrement afin d'évaluer si la posologie du médicament antidiabétique doit être ajustée pour réduire le risque d'hypoglycémie
- **Si vous présentez des problèmes de saignements ou si vous prenez de la warfarine ou de la phenprocoumone.** Un traitement par Nexavar peut augmenter le risque de saignements. Si vous prenez de la warfarine, ou de la phenprocoumone, médicaments qui fluidifient le sang afin de prévenir la formation de caillots, il peut y avoir une augmentation du risque de saignements.
- **Si vous avez des douleurs dans la poitrine ou des problèmes cardiaques.** Votre médecin pourra décider d'interrompre votre traitement ou de l'arrêter complètement.
- **Si vous avez des problèmes cardiaques,** tels qu'un signal électrique anormal encore appelé « allongement du QT ».
- **Si vous devez subir une intervention chirurgicale, ou si vous avez été opéré(e) récemment.** Nexavar peut avoir des conséquences sur la cicatrisation de vos plaies. Généralement, si vous devez être opéré(e), le traitement par Nexavar sera interrompu. Votre médecin décidera du moment auquel vous pourrez le reprendre.
- **Si vous prenez de l'irinotécan ou du docétaxel,** qui sont également des médicaments utilisés dans le traitement du cancer. Nexavar peut augmenter les effets et en particulier les effets indésirables de ces médicaments.
- **Si vous prenez de la néomycine ou d'autres antibiotiques,** l'effet de Nexavar peut être diminué.
- **Si vous avez une insuffisance hépatique sévère.** Vous pouvez subir des effets indésirables plus sévères en prenant ce médicament.
- **Si votre fonction rénale est altérée.** Votre médecin surveillera votre équilibre hydro-électrolytique.
- **Fertilité.** Nexavar peut diminuer la fertilité des hommes ainsi que celle des femmes. Si vous êtes concerné(e), veuillez en parler avec votre médecin.
- **Des perforations gastro-intestinales** peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels). Dans ce cas votre médecin arrêtera le traitement.
- **Si vous avez un cancer de la thyroïde.** Votre médecin surveillera votre taux de calcium sanguin et d'hormone thyroïdienne.
- **Si vous présentez les symptômes suivants, contactez immédiatement votre médecin car il peut s'agir d'une affection potentiellement mortelle:** nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, convulsions, urines troubles et fatigue. Ceux-ci peuvent être causés par un groupe de complications métaboliques pouvant survenir au cours du traitement d'un cancer, qui sont dues aux produits de dégradation des cellules cancéreuses mourantes [syndrome de lyse tumorale (SLT)] et peuvent entraîner des modifications de la fonction rénale et une insuffisance rénale aiguë (voir également rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

#### **Informez votre médecin si l'un ou plusieurs des points cités précédemment vous concernent.**

Vous pouvez avoir besoin de recevoir un traitement ou votre médecin peut décider de modifier la dose de Nexavar, ou d'arrêter immédiatement le traitement (voir également rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels).

#### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Nexavar n'a pas encore été évaluée chez les enfants et les adolescents.

#### **Autres médicaments et Nexavar**

Certains médicaments peuvent avoir un effet sur Nexavar, ou leur effet peut être modifié par ce dernier. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre l'un ou plusieurs des médicaments mentionnés ci-dessous ou tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance :

- La rifampicine, la néomycine ou d'autres médicaments utilisés pour traiter les infections (**antibiotiques**)
- Le millepertuis, un traitement de la **dépression** à base de plante
- La phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital, des traitements pour l'**épilepsie** et d'autres affections
- La dexaméthasone, un **corticoïde** utilisé pour de nombreuses affections

- La warfarine ou la phenprocoumone, des anticoagulants utilisés pour **prévenir la formation de caillots sanguins**
- La doxorubicine, la capécitabine, le docétaxel, le paclitaxel et l'irinotécan, **des traitements pour le cancer**
- La digoxine, un traitement de l'**insuffisance cardiaque** légère à modérée

### **Grossesse et allaitement**

**Evitez d'être enceinte durant le traitement par Nexavar.** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si vous tombez enceinte alors que vous êtes traitée par Nexavar, veuillez en informer votre médecin immédiatement. Il décidera si le traitement doit être poursuivi.

**Vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant toute la durée de votre traitement par Nexavar,** car ce médicament peut interférer avec le développement de votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Rien ne laisse prévoir que Nexavar puisse affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Nexavar contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Nexavar ?**

**La dose recommandée de Nexavar chez l'adulte est de deux comprimés à 200 mg, deux fois par jour.**

Ceci équivaut à une dose totale journalière de 800 mg soit quatre comprimés par jour.

**Avalez les comprimés de Nexavar avec un verre d'eau,** soit en dehors des repas soit au cours d'un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Ne prenez pas ce médicament en même temps qu'un repas riche en graisses, car cela pourrait diminuer l'efficacité de Nexavar. Si vous avez l'intention d'avoir un repas riche en graisses, prenez les comprimés au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Il est important de prendre ce médicament à peu près à la même heure chaque jour, afin qu'il y ait une quantité constante du médicament dans votre sang.

Généralement, vous continuerez à prendre ce médicament tant que vous en tirerez des bénéfices cliniques et que vous ne ressentirez pas d'effets indésirables inacceptables.

### **Si vous avez pris plus de Nexavar que vous n'auriez dû**

**Informez immédiatement votre médecin** si vous avez pris (ou si quelqu'un d'autre) a pris plus de Nexavar que la dose prescrite. Le fait de prendre trop de Nexavar peut induire plus d'effets indésirables ou des effets indésirables plus sévères, en particulier diarrhées et réactions cutanées. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre ce médicament.

### **Si vous oubliez de prendre Nexavar**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Si le moment de prendre la dose suivante est proche, ne tenez plus compte de la dose oubliée et continuez normalement votre traitement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ce médicament peut également affecter les résultats de certains tests sanguins.

##### **Très fréquent :**

pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- diarrhée
- nausées
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- douleur (y compris de la bouche, douleur abdominale, mal de tête, douleur osseuse, douleur d'origine tumorale)
- chute des cheveux (*alopécie*)
- rougeurs ou douleurs palmaires ou plantaires (*syndrome main-pied*)
- démangeaisons ou éruptions
- vomissements
- saignements (y compris saignement cérébral, digestif, et des voies respiratoires ; *hémorragie*)
- tension artérielle élevée ou augmentation de la pression sanguine (*hypertension artérielle*)
- infections
- perte d'appétit (*anorexie*)
- constipation
- douleur articulaire (*arthralgie*)
- fièvre
- perte de poids
- sécheresse de la peau

##### **Fréquent :**

pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- syndrome pseudo-grippal
- indigestion (*dyspepsie*)
- difficulté à avaler (*dysphagie*)
- inflammation ou sécheresse de la bouche, douleur de la langue (*stomatite et inflammation des muqueuses*)
- faible taux de calcium dans le sang (*hypocalcémie*)
- faible taux de potassium dans le sang (*hypokaliémie*)
- faible taux de sucre dans le sang (*hypoglycémie*)
- douleur musculaire (*myalgie*)
- sensations anormales des doigts et des orteils, incluant des picotements ou un engourdissement (*neuropathie sensitive périphérique*)
- dépression
- problèmes d'érection (*impuissance*)
- altération de la voix (*dysphonie*)
- acné
- inflammation, sécheresse ou desquamation de la peau (*dermatite, desquamation cutanée*)
- insuffisance cardiaque
- crise cardiaque (*infarctus du myocarde*) ou douleur dans la poitrine
- bourdonnements d'oreilles (*acouphènes*)
- insuffisance rénale
- taux de protéines anormalement élevé dans les urines (*protéinurie*)
- faiblesse généralisée ou manque d'énergie (*asthénie*)
- diminution du nombre de globules blancs (*leucopénie et neutropénie*)
- diminution du nombre de globules rouges (*anémie*)
- faible nombre de plaquettes dans le sang (*thrombopénie*)
- inflammation des follicules pileux (*folliculite*)

- activité réduite de la glande thyroïdienne (*hypothyroïdie*)
- faible taux de sodium dans le sang (*hyponatrémie*)
- altération du goût (*dysgueusie*)
- rougeur du visage et souvent d'autres régions de la peau (*bouffées vasomotrices*)
- écoulement nasal (*rhinorrhée*)
- brûlures d'estomac (*reflux gastro-œsophagien*)
- cancer de la peau (*kérato-acanthome/cancer épidermoïde cutané*)
- épaissement de la couche externe de la peau (*hyperkératose*)
- contraction soudaine et involontaire d'un muscle (*spasmes musculaires*)

#### **Peu fréquent :**

pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- inflammation de la muqueuse de l'estomac (*gastrite*)
- douleur du ventre (*abdomen*) due à une pancréatite, une inflammation de la vésicule biliaire et/ou des voies biliaires
- jaunissement de la peau ou des yeux (*jaunisse*) dû à une quantité élevée de pigments biliaires (*hyperbilirubinémie*)
- réactions de type allergique (y compris réactions cutanées et urticaire)
- déshydratation
- augmentation du volume des seins chez l'homme (*gynécomastie*)
- difficultés respiratoires (*maladie pulmonaire*)
- eczéma
- glande thyroïdienne hyperactive (*hyperthyroïdie*)
- éruptions cutanées multiples (*érythème polymorphe*)
- augmentation anormale de la pression artérielle
- perforation gastro-intestinale
- œdème réversible de la partie postérieure du cerveau pouvant être associé à des maux de tête, des troubles de la conscience, une crise d'épilepsie et des troubles visuels, y compris une perte de la vision (*leucoencéphalopathie postérieure réversible*)
- réaction allergique soudaine et sévère (*choc anaphylactique*)

#### **Rare :**

pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- réaction allergique avec un gonflement de la peau (par exemple visage, langue) pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler (*œdème de Quincke*)
- rythme cardiaque anormal (*allongement du QT*)
- inflammation du foie pouvant entraîner des nausées, des vomissements, des douleurs dans le ventre ou une jaunisse (*hépatite médicamenteuse*)
- une réaction cutanée pouvant être sévère semblable à un coup de soleil peut survenir sur la peau ayant été auparavant exposée à la radiothérapie (*réactivation de la dermatite radio-induite*)
- réaction grave au niveau de la peau et/ou des muqueuses pouvant inclure des cloques douloureuses et de la fièvre, y compris un décollement très important de la peau (*syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell*)
- une destruction anormale des muscles pouvant conduire à des problèmes rénaux (*rhabdomyolyse*)
- dégradation du fonctionnement des reins entraînant une fuite massive de protéines vers les urines (*syndrome néphrotique*)
- une inflammation des vaisseaux de la peau pouvant conduire à une éruption cutanée (*vascularite leucocytoclasique*)

**Fréquence indéterminée :** la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles

- dégradation du fonctionnement du cerveau pouvant être associée, par exemple, à une somnolence, à des modifications du comportement ou à une confusion (*encéphalopathie*)
- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (*anévrismes et dissections artérielles*)
- nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, convulsions, urines troubles et fatigue [*syndrome de lyse tumorale (SLT)*] (voir rubrique 2).

### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### 5. Comment conserver Nexavar ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

**N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption** indiquée sur l'emballage et sur chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### 6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### Ce que contient Nexavar

- La substance **active** est le sorafénib.  
Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sorafénib (sous forme de tosylate).
- Les **autres** composants sont les suivants :  
Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, hypromellose, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.  
Pelliculage du comprimé : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

#### Comment se présente Nexavar et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Nexavar 200 mg sont des comprimés ronds, pelliculés, à facettes, de couleur rouge portant la croix Bayer gravée sur une face et la mention "200" sur l'autre face. Ils sont conditionnés par boîtes de 112 comprimés : quatre plaquettes transparentes de 28 comprimés chacune.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Allemagne

#### Fabricant

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 130 500

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (1) 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.