

SORAFRA

FRAPHARMA

Sorafénib 200 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

SORAFRA 200 mg pelliculé comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET

QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient

200 mg de sorafénib (sous forme de tosylate). Pour

le plein liste de excipients, voir article 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Hépatocellulaire carcinome

SORAFRA est indiqué pour le traitement de hépatocellulaire

carcinome (voir section 5.1).Rénal cellule carcinome

SORAFRA est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un carcinome rénal avancé en échecavant interféron alpha ou interleukine-2 basé thérapie ou sont considéré comme inapproprié pour un tel thérapie.

Différencié thyroïde carcinome

SORAFRA est indiqué dans le traitement des patients atteints de maladies évolutives, localement avancées ou métastatiques, différencié (papillaire/folliculaire/Hürthle cellule) thyroïde carcinome, réfractaire à radioactif iode.

3.2 Posologie et méthode de administration

Le traitement par SORAFRA doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

Posologie

La dose recommandée de SORAFRA chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour. (équivalent à un total tous les jours dose de 800 mg).

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Posologie ajustements

La prise en charge des effets indésirables suspectés du médicament peut nécessiter une interruption temporaire ou une dose réduction de sorafénib thérapie.

Lorsqu'une réduction de la dose est nécessaire pendant le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) et carcinome rénal avancé (CCR), la dose de SORAFRA doit être réduite à deux comprimés de 200 mg sorafénib une fois par jour (voir paragraphe 4.4).

Lorsqu'une réduction de la dose est nécessaire pendant le traitement du carcinome différencié de la thyroïde (CDT), la dose de SORAFRA doit être réduite à 600 mg de sorafénib par jour en doses fractionnées (deux comprimés de 200 mg et une tablette de 200 mg douze heures à part).

Si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire, SORAFRA peut être réduit à 400 mg de sorafénib par jour en doses divisées (deux comprimés de 200 mg à douze heures d'intervalle), et si nécessaire réduites à un comprimé de 200 mg une fois par jour. Après amélioration des effets indésirables non hématologiques, la dose de SORAFRA peut être augmentée.

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité de SORAFRA chez les enfants et les adolescents âgés de < 18 ans n'ont pas encore été évaluées. Pas de données sont disponibles.

Âgé population

Non dose ajustement est requis dans le âgé (les patients au-dessus de 65 ans de âge).

Rénal déficience

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 dialyse (voir section 5.2).

Surveillance de fluide équilibre et électrolytes dans les patients à risque de dysfonctionnement rénal est informé.

Hépatique déficience

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints de troubles hépatiques de Child Pugh A ou B (légers à modérés).
déficience. Aucune donnée n'est disponible sur les patients présentant une insuffisance hépatique de Child Pugh C (sévère) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Méthode de administration

Pour oral utiliser.

Il est recommandé d'administrer le sorafenib sans nourriture ou avec un apport faible ou modéré en graisses.repas. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafenib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Le comprimés devrait être avalé avec un verre de eau.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substance ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utilisation

Dermatologique toxicités

Les réactions cutanées mains-pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et les éruptions cutanées sont les plus fréquentes. effets indésirables du sorafénib. Les éruptions cutanées et les réactions cutanées mains-pieds sont généralement des CTC (communes). Critères de toxicité) Grade 1 et 2 et apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par sorafénib. La prise en charge des toxicités dermatologiques peut inclure des thérapies topiques pour les symptômes. soulagement, interruption temporaire du traitement et/ou modification de la dose du sorafénib, ou en cas de cas persistants, permanent arrêt de sorafénib (voir paragraphe 4.8).

Hypertension

Une incidence accrue d'hypertension artérielle a été observée chez les patients traités par le sorafénib. L'hypertension était généralement légère à modérée, survenait au début du traitement et était se prêtent à une prise en charge avec un traitement antihypertenseur standard. La tension artérielle doit être surveillé régulièrement et traité, si nécessaire, conformément aux pratiques médicales standard. En cas de grave ou hypertension persistante ou crise hypertensive malgré la mise en place d'un traitement antihypertenseur, arrêt définitif de le sorafénib devrait être considéré (voir section 4.8).

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant d'initier SORAFRA, ce risque doit être soigneusement

considéré dans les patients avec risque facteurs tel comme hypertension ou histoire de anévrisme.

Hypoglycémie

Diminutions de la glycémie, dans certains cas cliniquement symptomatiques et nécessitant une hospitalisation en raison de pertes de conscience ont été rapportées pendant le traitement par le sorafénib. En cas de symptômes hypoglycémie, le sorafénib doit être temporairement interrompu. Glycémie chez les patients diabétiques doit être vérifié régulièrement afin d'évaluer si la posologie du médicament antidiabétique doit être ajusté.

Hémorragie

Un risque accru de saignement peut survenir après l'administration de sorafénib. En cas d'événement hémorragique nécessite une intervention médicale, il est recommandé d'arrêter définitivement le sorafénib devrait être considéré (voir section 4.8).

Cardiaque ischémie et/ou infarctus

Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle (étude 1, voir rubrique 5.1), l'incidence de Les événements d'ischémie cardiaque/infarctus survenus pendant le traitement étaient plus élevés dans le groupe sorafénib (4,9 %) par rapport au groupe placebo (0,4 %). Dans l'étude 3 (voir section 5.1), l'incidence du traitement- Les événements d'ischémie cardiaque/infarctus émergents étaient de 2,7 % chez les patients traités par sorafénib, contre 1,3 % chez les patients traités par sorafénib.le groupe placebo. Les patients présentant une maladie coronarienne instable ou un infarctus du myocarde récent ont été exclus de ces études. L'arrêt temporaire ou définitif du sorafénib doit être considéré chez les patients qui développer cardiaque ischémie et/ou infarctus (voir rubrique 4.8).

QT intervalle prolongement

Il a été démontré que le sorafénib prolonge l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 5.1), ce qui peut entraîner une risque accru d'arythmies ventriculaires. Utilisez le sorafénib avec prudence chez les patients qui ont, ou pourraient développer

un allongement de l'intervalle QTc, comme les patients atteints d'un syndrome congénital du QT long, les patients traités avec un haut cumulatif dose de anthracycline thérapie, patients prise certain anti-arythmique médicaments ou autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT et ceux contenant des électrolytes des troubles tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. Lors de l'utilisation du sorafénib ces patients, une surveillance périodique avec des électrocardiogrammes et des électrolytes en cours de traitement (magnésium, potassium, calcium) devrait être considéré.

Gastro-intestinal perforation

La perforation gastro-intestinale est un événement rare et a été rapportée chez moins de 1 % des patients prise sorafénib. Dans certaines cas ce était pas associé avec apparent intra-abdominale tumeur.

Le traitement par sorafénib doit être arrêté

(voir rubrique 4.8). Tumeur syndrome de lyse

(TLS)

Des cas de SLT, dont certains mortels, ont été rapportés lors de la surveillance post-commercialisation chez des patients traités par sorafénib. Les facteurs de risque du SLT comprennent une charge tumorale élevée, une insuffisance rénale chronique préexistante, oligurie, déshydratation, hypotension et urine acide. Ces patients doivent être surveillés de près et traité rapidement comme cliniquement indiqué, et prophylactique hydratation

devrait être considéré.

Hépatique déficience

Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints d'insuffisance hépatique Child Pugh C (sévère). Puisque le sorafénib est principalement éliminée par voie hépatique, l'exposition peut être augmentée chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères. déficience (voir sections 4.2 et 5.2).

Warfarine co-administration

Des événements hémorragiques peu fréquents ou des élévations du rapport international normalisé (INR) ont été rapportés chez certains patients prenant de la warfarine pendant un traitement par sorafénib. Patients prenant en concomitance la warfarine ou la phenprocoumone doivent être surveillées régulièrement pour détecter toute modification du temps de prothrombine, de l'INR ou d'usage clinique épisodes (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Blesses guérison complications

Aucune étude formelle de l'effet du sorafénib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. Temporaire l'interruption du traitement par sorafénib est recommandée pour des raisons de précaution chez les patients interventions chirurgicales majeures. L'expérience clinique concernant le moment de la réinitiation du traitement est limitée. thérapeutique suite à une intervention

chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par sorafénib la suite d'une intervention chirurgicale majeure doit être basée sur le jugement clinique de l'adéquation de la plaie guérison.

Âgé population

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Une surveillance de la

fonction rénale doit être envisagée. Drogue-drogue interaction

La prudence est recommandée lors de l'administration du sorafénib avec des composés qui sont métabolisé/éliminé principalement par les voies UGT1A1 (par exemple irinotécan) ou UGT1A9 (voir section 4.5).

Prudence est recommandé quand sorafénib est co-administré avec docétaxel (voir section 4.5).

Co-administration de néomycine ou d'autres antibiotiques provoquant des perturbations écologiques majeures de l'organisme. la microflore gastro-intestinale peut entraîner une diminution de la biodisponibilité du sorafénib (voir rubrique 4.5). Lele risque de réduction des concentrations plasmatiques de sorafénib doit être pris en compte avant de commencer un traitement cours avec des antibiotiques.

Une mortalité plus élevée a été rapportée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde du poumon traités par sorafenib en association avec des chimiothérapies à base de platine. Dans deux essais randomisés portant

surpatients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules dans le sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde traité avec sorafénib comme Ajouter sur à paclitaxel/carboplatine, le HEURE pour dans l'ensemble survie était trouvé à être 1,81 (IC à 95 % 1,19 ; 2,74) et en complément de la gemcitabine/cisplatine 1,22 (IC à 95 % 0,82 ; 1,80). Pas un seulla cause du décès dominait, mais une incidence plus élevée d'insuffisance respiratoire, d'hémorragies et d'infections des événements indésirables ont été observés chez des patients traités par le sorafénib en complément d'un traitement à base de platine. chimiothérapies.

Maladie spécifique avertissements

Différencié thyroïde cancer (DTC)

Avant de commencer le traitement, il est recommandé aux médecins d'évaluer soigneusement le pronostic du patient individuel en tenant compte de la taille maximale de la lésion (voir rubrique 5.1), des symptômes liés à la maladie (voir section 5.1) et le taux de progression.

La prise en charge des effets indésirables suspectés du médicament peut nécessiter une interruption temporaire ou une dose réduction du traitement par sorafénib. Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1), 37 % des sujets ont subi une interruption du traitement et 35% a eu une réduction de dose déjà en cycle 1 de sorafénib traitement.

Dose réductions étaient seulement partiellement réussi dans soulager négatif réactions. Donc répéter Il est recommandé d'évaluer les bénéfiques et les risques en tenant compte de l'activité antitumorale et de la tolérabilité. compte.

Hémorragie dans DTC

En raison du risque potentiel de saignement, les infiltrations trachéales, bronchiques et œsophagiennes doivent être traitées. avec localisé thérapie avant à administrer du sorafénib chez les patients avec DTC.

Hypocalcémie dans DTC

Lors de l'utilisation du sorafénib chez des patients atteints de DTC, une surveillance étroite du taux de calcium dans le sang est recommandée. Dans les essais cliniques, l'hypocalcémie était plus fréquente et plus sévère chez les patients atteints de DTC, en particulier avec un l'histoire de hypoparathyroïdie, par rapport à les patients avec rénal cellule ou hépatocellulaire carcinome. Une hypocalcémie de grade 3 et 4 est survenue chez 6,8 % et 3,4 % des patients traités par sorafénib.DTC (voir section 4.8). Une hypocalcémie sévère doit être corrigée pour prévenir des complications telles que Allongement de l'intervalle QT ou torsade de pointes (voir section QT prolongement).

TSH suppression en DTC

Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1), des augmentations des taux de TSH supérieures à 0,5 mU/L ont été observées avec le sorafénib.patients traités. Lors de l'utilisation du sorafénib chez des patients DTC, une surveillance étroite du taux de TSH est nécessaire. recommandé.

Rénal cellule carcinome

Patients à haut risque, selon le pronostic du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) groupe, n'ont pas été inclus dans l'étude clinique de phase III dans le carcinome rénal (voir étude 1 dans la section 5.1), et bénéficie-

risque dans ces patients ont pas a été évalué.

Information à propos excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par prise, c'est-à-dire essentiellement du « sodium gratuit ».

4.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes de interaction

Inducteurs de métabolique enzymes

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

CYP3A4 inhibiteurs

Kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, administré une fois par jour pendant 7 jours à un homme en bonne santé les volontaires n'ont pas modifié l'ASC moyenne d'une dose unique de 50 mg de sorafénib. Ces données suggèrent que clinique pharmacocinétique interaction de sorafénib avec CYP3A4 inhibiteurs sont peu probable.

CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 substrats

Le sorafénib a inhibé les CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 *in vitro* avec une puissance similaire. Cependant, dans études pharmacocinétiques cliniques, administration concomitante de sorafénib 400 mg deux fois par jour avec le cyclophosphamide, un substrat du CYP2B6, ou le paclitaxel, un substrat du CYP2C8, n'ont pas entraîné d'effet inhibition cliniquement significative. Ces données suggèrent que le sorafénib à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour peut pas être un *participant* inhibiteur *vivo* de CYP2B6 ou CYP2C8.

De plus, un traitement concomitant par le sorafénib et la warfarine, un substrat du CYP2C9, n'a pas entraîné d'effets indésirables des modifications du PT-INR moyen par rapport au placebo. Ainsi, le risque d'effets *in vivo cliniquement pertinents* on peut s'attendre à ce que l'inhibition du CYP2C9 par le sorafénib soit faible. Cependant, les patients prenant de la warfarine ou phenprocoumone devrait avoir leur INR vérifié régulièrement (voir paragraphe 4.4).

CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19 substrats

Administration concomitante de sorafénib et de midazolam, dextrométhorphanne ou d'oméprazole, qui sont les substrats des cytochromes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C19 respectivement, n'ont pas modifié l'exposition de ces agents. Ce indique ce sorafénib est ni l'un ni l'autre un inhibiteur ni un inducteur de ces cytochromes isoenzymes P450. Par conséquent, les interactions pharmacocinétiques cliniques du sorafénib avec des substrats de ces enzymes sont peu probables.

UGT1A1 et UGT1A9 substrats

In vitro, le sorafénib a inhibé la glucuronidation via UGT1A1 et UGT1A9. La pertinence clinique de cette découverte est inconnue (voir ci-dessous et section 4.4).

Dans vitro études de CYP enzyme induction

Les activités des CYP1A2 et CYP3A4 n'ont pas été modifiées après le traitement d'hépatocytes humains en culture avec le sorafénib, indiquant que le sorafénib est peu probable d'être un inducteur du CYP1A2 et CYP3A4.

Substrats P-gp

In vitro, il a été démontré que le sorafénib inhibe la protéine de transport p-glycoprotéine (P-gp). Augmentées concentrations plasmatiques de substrats de la P-gp tels que la digoxine ne peuvent pas être exclues en cas d'association traitement par sorafénib.

Combinaison avec autres antinéoplasiques agents

Dans les études cliniques, le sorafénib a été administré avec divers autres agents antinéoplasiques à leurs schémas posologiques couramment utilisés, notamment la gemcitabine, le cisplatine, l'oxaliplatine, le paclitaxel, carboplatine, capecitabine, doxorubicine, irinotécan, docétaxel et cyclophosphamide. Le sorafénib n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la gemcitabine, du cisplatine, du carboplatine, de

l'oxaliplatine ou cyclophosphamide.

Paclitaxel/carboplatine

- Administration de paclitaxel (225 mg/m^2) et de carboplatine (ASC = 6) avec du sorafénib ($\leq 400 \text{ mg}$ deux fois par jour), administré avec une pause de 3 jours dans l'administration du sorafénib (deux jours avant et pendant le jour de paclitaxel/carboplatine administration), abouti dans Non significatif effet sur le pharmacocinétique de paclitaxel.
- Co-administration de paclitaxel (225 mg/m^2 , une fois chaque 3 semaines) et carboplatine (AUC=6) avec sorafénib (400 mg deux fois tous les jours, sans un casser dans sorafénib dosage) abouti dans un 47% augmenter dans sorafénib exposition, un 29% augmenter dans paclitaxel exposition et un 50% augmenter dans 6-OH paclitaxe exposition. La pharmacocinétique du carboplatine étaient non affecté.

Ces données indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsque le paclitaxel et le carboplatine sont co-administrés avec le sorafénib avec une pause de 3 jours dans le traitement du sorafénib (deux jours avant et le jour du administration de paclitaxel/carboplatine). La signification clinique des augmentations du sorafénib et exposition au paclitaxel, sur co-administration de sorafénib sans un casser dans dosage, est inconnu.

Capécitabine

Co-administration de capécitabine (750-1 050 mg/m² deux fois par jour, jours 1 à 14 tous les 21 jours) et le sorafénib (200 ou 400 mg deux fois par jour, administration continue et ininterrompue) n'a entraîné aucun effet changement significatif dans l'exposition au sorafénib, mais augmentation de 15 à 50 % de l'exposition à la capécitabine et de 0 à 52 % augmentation de l'exposition au 5-FU. La signification clinique de ces augmentations faibles à modestes de la capécitabine et 5-FU exposition en cas de co-administration avec sorafénib est inconnu.

Doxorubicine/Irinotécan

Un traitement concomitant par le sorafénib a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC de la doxorubicine. Quand administré avec l'irinotécan, dont le métabolite actif SN-38 est ensuite métabolisé par l'UGT1A1 voie, il y a eu une augmentation de 67 à 120 % de l'ASC du SN-38 et une augmentation de 26 à 42 % de l'AUC de l'irinotécan. La clinique importance de ces les résultats sont inconnu (voir section 4.4).

Docétaxel

Docétaxel (75 ou 100 mg/m² administrés une fois tous les 21 jours) en cas de co-administration avec le sorafénib (200 mg deux fois par jour ou 400 mg deux fois par jour administrés les jours 2 à 19 d'un cycle de 21 jours avec une pause de 3 jours dans le traitement autour de l'administration du docétaxel) a entraîné une augmentation de 36 à 80 % l'ASC du docétaxel et une

augmentation de 16 à 32 % de la Cmax du docétaxel. La prudence est recommandée lorsque le sorafénib est co-administré avec du docétaxel (voir section 4.4).

Combinaison avec d'autres agents

Néomycine

Co-administration de néomycine, un agent antimicrobien non systémique utilisé pour éradiquer les troubles gastro-intestinaux flore, interfère avec le recyclage entérohépatique du sorafénib (voir rubrique 5.2, Métabolisme et Élimination), entraînant une diminution de l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires sains traités par une dose de 5 jours Avec le traitement à la néomycine, l'exposition moyenne au sorafénib a diminué de 54 %. Effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés, mais cela dépendra probablement de leur capacité à interférer avec les micro-organismes avec glucuronidase activité.

4.6 La fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du sorafénib chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montré toxicité pour la reproduction, y compris malformations (voir rubrique 5.3). Chez le rat, le sorafénib et ses métabolites ont été démontrés qu'ils traversent la barrière placentaire et que le sorafénib devrait avoir des effets nocifs sur le fœtus. Le sorafénib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, après

considération des besoins de la mère et le risque au fœtus.

Femmes de maternité potentiel doit utiliser efficace la contraception pendant traitement.

Lactation

On ne sait pas si le sorafénib est excrété dans le lait maternel. Chez les animaux, le sorafénib et/ou son les métabolites étaient excrétés dans le lait. Le sorafénib pouvant nuire à la croissance et au développement du nourrisson (voir section 5.3), les femmes doivent pas allaiter pendant traitement au sorafénib.

La fertilité

Les résultats des études animales indiquent en outre que le sorafénib peut altérer la fertilité masculine et féminine (voir section 5.3).

4.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'y a pas preuve que sorafénib affecte le capacité conduire ou à faire fonctionner des machines.

4.8 Indésirable effets

Les effets indésirables graves les plus importants ont été l'infarctus du myocarde/l'ischémie, les troubles gastro-intestinaux.perforation, médicament hépatite induite, une hémorragie et hypertension/hypertendu crise.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée, la fatigue, l'alopecie, les infections, la peau des mains et des pieds. réaction (correspond à palmaire plantaire érythrodysesthésie syndrome dans MedDRA) et éruption cutanée.

Les effets indésirables rapportés dans plusieurs essais cliniques ou lors de l'utilisation après commercialisation sont répertoriés ci-dessous dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes (dans MedDRA) et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très courante ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), inconnu (je ne peux pas être estimé depuis les données disponibles).

Dans chaque fréquence regroupement, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de décroissance de gravité.

Tableau 1 : Tous les effets indésirables rapportés chez les patients dans le cadre de plusieurs essais cliniques ou lors d'études post-utilisation marketing

Système organe classe	Très commun	Commun	Rare	Rare	Pas connu
Infections	infection	folliculite			
Du sang et	lymphopénie	leucopénie neutropénie			

lymphatique système troubles		nie anémie thrombocytopé- nie			
Immunitaire système troubles			hypersensibilité réactions (y compris la peau réactions et urticaire) anaphylactique réaction	angio-œdème	
Endocrines troubles		hypothyroïdie	hyperthyroïdie		

Système organe classe	Très commun	Commun	Rare	Rare	Pas connu
Métabolisme et l'alimentation troubles	anorexie hypo-phosphatémie	hypocalcémie hypokaliémie hyponatrémie hypoglycémie	déshydratation		tumeur lyse syndrome
Psychiatrique troubles		dépression			
Nerveux système troubles		périphérique sensoriel neuropathie dysgueusie	réversible postérieur leucoencéphale pathétique*		encéphalopathie ^o
L'oreille et labyrinthe troubles		acouphène			
Cardiaque troubles		congestif cœur échec* myocardiq		QT prolongement	

		ue ischémie et infarctus*			
Vascul aire trouble s	hémorragie (inc. gastro- intestinal*, voies respiratoires *et cérébral hémorragie*) hypertension	rinçage	hyperten ducrise*		anévrismes et artère dissecti on
Respirato ire, thoraciqu e et médiasti nal troubles		rhinorrh ée dysphoni e	poumon interstitiel semblable à une maladie événement s* (pneumopa thie, radiation pneumopat hie, aigu respiratoire détresse, etc.)		

Sorafénib 200 mg

Gastro - intesti nal trouble s	diarrhé e nausée vomiss ement constipation	stomatite (y compris secla bouche et glossodyn e) dyspepsie dysphagie gastro œsophagi en reflux maladie	pancréatite gastrite gastro- intestinal perforation s*		
---	---	--	---	--	--

Système organe classe	Très commun	Commun	Rare	Rare	Pas connu
Hépatobimenteur troubles			augmenter dans bilirubine et jaunisse, cholécystite, cholangite	médicament induit hépatite*	
La peau et sous-cutané tissu troubles	peau sèche éruptive cutané ée alopécie réaction** érythème prurit	kératoacanthose/ cellule squameuse cancer du peau dermatite exfoliant acné desquamation	eczéma érythème multiforme	rappel de rayonnement dermatite Stevens-Johnson syndrome leucocytoclastique vascularite toxique épidermique nécrolyse*	

		hyperkérato se			
Musculo- squeletti que et conjuncti f tissu troubles	arthralgie	myalgie muscle spasmes		rhabdomyol yse	
Rénal et urinaire troubles		insuffisa nce rénale protéinur ie		néphro tique syndro me	
Reproduct eur système et sein troubles		érectile dysfoncti on	gynécomasti e		
Général troubles et administr er- site de tration conditions	fatigue douleur (y compris bouche, abdominal, os, tumeur la douleur et mal de tête)	asthénie grippe comme maladie muqueuse inflammato ire			

	fièvre				
Enquête-tion	poids diminué augmenté amylase augmenté lipase	transitoire augmenter en transaminases	transitoire augmenter en sang alcalin phosphatase	INR anormal, prothrombine niveau anormal	

- * Les effets indésirables peuvent mettre la vie en danger, voire être fatals. De tels événements sont soit rare ou moins fréquent que rare.
- ** La réaction cutanée main-pied correspond au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire chez MedDRA.
- o Cas avoir a été signalé dans le post-commercialisation paramètre.

Plus loin information sur sélectionné négatif médicament réactions

Congestif cœur échec

Dans les essais cliniques parrainés par l'entreprise, l'insuffisance cardiaque congestive a été signalée comme événement indésirable chez 1,9 % des patients des patients traités par sorafénib (N = 2 276). Dans l'étude 11213 (RCC), les événements indésirables compatibles avec une insuffisance cardiaque congestive a été rapportée chez 1,7 % des patients traités par sorafenib et 0,7 % des patients recevant placebo. Dans l'étude 100554 (HCC), 0,99 % des personnes traitées par sorafénib et 1,1 % recevant le placebo étaient rapporté avec ces événements.

Supplémentaire information sur spécial populations

Lors des essais cliniques, certains effets indésirables des médicaments, tels qu'une réaction cutanée mains-pieds, diarrhée, alopecie, perte de poids, hypertension, hypocalcémie et kératoacanthome/carcinome épidermoïde de la peau s'est produit à une fréquence nettement plus élevée chez les patients présentant une thyroïde différenciée que chez les patients présentant une thyroïde différenciée. les patients dans le rein cellule ou études sur le carcinome hépatocellulaire.

Laboratoire test anomalies dans le CHC (étude 3) et RCC (étude 1) les patients

Une augmentation de la lipase et de l'amylase a été très fréquemment rapportée. Élévations des lipases CTCAE de grade 3 ou 4 survenu chez 11 % et 9 % des patients du groupe sorafénib dans l'étude 1 (RCC) et l'étude 3 (HCC), respectivement, contre 7 % et 9 % des patients du groupe placebo. Amylase

CTCAE grade 3 ou 4 des élévations ont été rapportées chez 1 % et 2 % des patients du groupe sorafénib dans l'étude 1 et l'étude 3, respectivement, par rapport à 3 % de patients dans chaque placebo groupe. Pancréatite clinique était signalé dans 2 des 451 patients traités par le sorafénib (grade CTCAE 4) dans l'étude 1, 1 des 297 patients traités par le sorafénib dans étude 3 (CTCAE 2e année), et 1 de 451 les patients (CTCAE Grade 2) dans le placebo groupe dans étude 1.

L'hypophosphatémie était un résultat de laboratoire très fréquent, observé chez 45 % et 35 % des patients traités par sorafénib. patients traités contre 12 % et 11 % des patients sous placebo dans les études 1 et 3, respectivement. Une hypophosphatémie de grade 3 CTCAE (1 à 2 mg/dl) dans l'étude 1 est survenue chez 13 % des patients traités par le sorafénib. patients et 3 % des patients du groupe placebo, dans l'étude 3 chez 11 % des patients traités par sorafénib et 2 % des malades dans le placebo groupe. Là étaient Non cas du CTCAE Grade 4 hypophosphatémie (< 1 mg/dl) rapporté chez les patients sorafénib ou placebo dans l'étude 1 et 1 cas dans le groupe placebo dans étude 3. L'étiologie de hypophosphatémie associée au sorafénib est pas connu.

Anomalies biologiques de grade 3 ou 4 CTCAE survenant chez ≥ 5 % des patients traités par sorafénib inclus lymphopénie et neutropénie.

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 les études 1 et 3, respectivement. La plupart des cas d'hypocalcémie signalés étaient de faible qualité (CTCAE Grade 1 et 2). Une hypocalcémie de grade 3 selon le

CTCAE (6,0 à 7,0 mg/dL) est survenue 1,1 % et 1,8 % des patients traités par sorafénib et 0,2 % et 1,1 % des patients du groupe placebo, et Une hypocalcémie de grade 4 selon le CTCAE (< 6,0 mg/dL) est survenue chez 1,1 % et 0,4 % des patients traités par sorafénib. et 0,5 % et 0 % des patients du groupe placebo dans les études 1 et 3, respectivement. L'étiologie de hypocalcémie associé avec le sorafénib n'est pas connu.

Dans les études 1 et 3, une diminution du 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 faibles (CTCAE Grade 1). Dans ces études, une hypokaliémie de grade 3 CTCAE est survenue chez 1,1 % et 0,4 % des patients traités par sorafenib et 0,2 % et 0,7 % des patients du groupe placebo. Il n'y avait aucun rapports d'hypokaliémie CTCAE grade 4.

Laboratoire anomalies des tests en DTC les patients (étude 5)

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

Autre cliniquement pertinent laboratoire anomalies observé dans le étude 5 sont montré dans tableau 2.

Tableau 2 : Anomalies des tests de laboratoire apparues pendant le traitement signalées dans le DTC patient (étude 5) double aveugle période

Paramètre de laboratoire, (en % des échantillons enquêté)	Sorafénib N=207			Placebo N = 209		
	Tous Notes*	Grade 3*	Grade 4*	Tous Notes*	Grade 3*	Grade 4*
Sang et lymphatique système troubles						
Anémie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombocytopénie	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
Métabolisme et nutrition troubles						
Hypokaliémie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypophosphatémie**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Hépatobiliaire troubles						
Bilirubine augmenté	8,7	0	0	4,8	0	0
ALT augmenté	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
AST augmenté	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Enquêtes						

Amylase augmenté	12. 6	2.4	1. 4	6.2	0	1.0
Lipase augmenté	11. 1	2.4	0	2.9	0,5	0

* Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements (CTCAE), version 3.0

** Le étiologie de hypophosphatémie associé avec le sorafénib

est pas connu. Rapports d'effets indésirables suspectés

réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans annexe V. _

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage en sorafénib. La dose la plus élevée de sorafénib étudiée cliniquement est de 800 mg deux fois par jour. Les événements indésirables observés à cette dose étaient principalement la diarrhée et événements dermatologiques. En cas de suspicion de surdosage, le sorafénib doit être suspendu et administré en traitement de soutien. se soucier institué là où nécessaire.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: Antinéoplasique agents, protéine kinase des inhibiteurs, ATC code: L01EX02

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase qui s'est révélé à la fois antiprolifératif et anti-angiogénique propriétés *in vitro* et *in vivo*.

Mécanisme de action et pharmacodynamique effets

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Le sorafénib inhibe croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes de tumeurs humaines chez des souris athymiques accompagnée d'une réduction de l'angiogénèse tumorale. Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans la cellule tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et dans le tumeur système vasculaire (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β). RAF kinases sont sérine/thréonine les kinases, alors que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β sont des

récepteurs tyrosine kinases. Efficacité clinique

La sécurité clinique et l'efficacité du sorafénib ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome rénal avancé (CHC), chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé (CCR) et chez les patients atteints

différencié carcinome de la thyroïde (DTC).

Hépatocellulaire carcinome

L'étude 3 (étude 100554) était une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, étude contrôlée contre placebo chez 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Données démographiques et référenceles caractéristiques de la maladie étaient comparables entre le groupe sorafénib et le groupe placebo en ce qui concerne Statut ECOG (statut 0 : 54 % vs. 54 % ; statut 1 : 38 % vs. 39 % ; statut 2 : 8 % vs. 7 %), stade TNM (scène Mo : <1 % contre. <1 % ; scène II : 10,4 % contre 8,3 % ; scène III : 37,8 % contre 43,6 % ; scène IV : 50,8 % vs. 46,9 %), et stade BCLC (stade B : 18,1 % vs. 16,8 % ; stade C : 81,6 % vs. 83,2 % ; stade D : < 1 % contre 0 %).

L'étude a été arrêtée après qu'une analyse intermédiaire prévue de la SG ait dépassé l'efficacité prédéfinie. frontière. Cette analyse de SG a montré un avantage statistiquement significatif pour le sorafénib par rapport au placebo pour Système d'exploitation (RH : 0,69, p = 0,00058, voir Tableau 3).

Il existe des données limitées issues de cette étude chez les patients atteints d'insuffisance hépatique Child Pugh B et une seule patient avec Child Pugh C avait été inclus.

Tableau 3 : Efficacité résultats depuis étude 3 (étude 100554) dans hépatocellulaire carcinome

Efficacité Paramètre	Sorafénib (N=299)	Placebo (N=303)	Valeur P	HEURE (95 % CI)
Survie globale (OS) [médiante, semaines (95 % CI)]	46.3 (40,9, 57,9)	34.4 (29.4, 39.4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Il est temps de progresser (TTP) [médiante, semaines (95 % CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12.3 (11.7, 17.1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=Confiance intervalle, HR=Danger rapport (sorafénib sur placebo)

* statistiquement significatif car la valeur p était inférieure à l'arrêt prédéfini d'O'Brien Fleming frontière de 0,0077

** indépendant radiologique revoir

Une deuxième étude de Phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (Étude 4, 11849) a évalué le bénéfice clinique du sorafénib chez 226 patients atteints de carcinome hépatocellulaire. Cette étude, menée en Chine, en Corée et à Taiwan, a confirmé les résultats de l'étude 3 avec respect à le rapport bénéfice-risque favorable profil de sorafénib (HEURE (OS) : 0,68, p = 0,01414).

Dans les facteurs de stratification prédéfinis (statut ECOG, présence ou absence de vaisseaux macroscopiques invasion et/ou propagation

extrahépatique de la tumeur) des études 3 et 4, le HR était systématiquement en faveur le sorafénib par rapport au placebo. Les analyses exploratoires en sous-groupes suggèrent que les patients présentant des métastases à distance au départ, on a dérivé un moins prononcé traitement effet.

Rénal carcinome cellulaire

L'innocuité et l'efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome rénal avancé (CCR) ont été enquêtés en deux cliniques études:

L'étude 1 (étude 11213) était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. étude chez 903 patients. Uniquement les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires et à risque faible et intermédiaire Le MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) a été inclus. Les critères d'évaluation principaux étaient dans l'ensemble survie et survie sans progression (PFS).

Environ la moitié des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients étaient dans le bas risque MSKCC groupe pronostique.

La SSP a été évaluée par un examen radiologique indépendant en aveugle utilisant les critères RECIST. Le PSF l'analyse a été réalisée lors de 342 événements chez 769 patients. La SSP médiane était de 167 jours pour les patients randomisés pour recevoir le sorafénib, contre 84 jours pour les patients sous placebo (HR = 0,44 ; IC à 95 % : 0,35 - 0,55 ; p < 0,000001).

L'âge, le groupe pronostique MSKCC, l'ECOG PS et le traitement antérieur n'ont pas affecté la taille de l'effet du traitement.

Une analyse intermédiaire (deuxième analyse intermédiaire) de la survie globale a été réalisée auprès de 367 décès sur 903 patients. La valeur alpha

nominale pour cette analyse était de 0,0094. La survie médiane était de 19,3 mois pour les patients randomisés pour recevoir le sorafénib, contre 15,9 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,77 ; 95 % CI : 0,63 - 0,95 ; p = 0,015). Au moment de cette analyse, environ 200 patients étaient passés à sorafénib depuis le placebo groupe.

L'étude 2 était une étude de phase II avec arrêt chez des patients atteints de tumeurs malignes métastatiques, y compris le RCC. Les patients présentant une maladie stable et recevant un traitement par sorafénib ont été randomisés pour recevoir un placebo ou ont continué. traitement par sorafénib. La survie sans progression chez les patients atteints de CCR était significativement plus longue sorafénib groupe (163 jours) que dans le groupe placebo (41 jours) (p = 0,0001, HEURE = 0,29).

Différencié thyroïde carcinome (DTC)

L'étude 5 (étude 14295) était une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec placebo. essai contrôlé mené auprès de 417 patients atteints de DTC localement avancés ou métastatiques réfractaires aux substances radioactives iode. Survie sans progression (SSP) évaluée par une revue radiologique indépendante en aveugle l'utilisation des critères RECIST était le critère d'évaluation principal de l'étude. Critères secondaires inclus globalement survie (OS), taux de réponse tumorale et durée de la réponse. Suite à la progression, les patients ont été autorisé recevoir ouvert étiquette sorafénib.

Les patients étaient inclus dans le étudier si ils ont connu une progression dans 14 mois de inscription et avait un DTC réfractaire à l'iode radioactif (RAI). Le

DTC réfractaire au RAI a été défini comme ayant une lésion sans absorption d'iode sur un scanner RAI, ou recevant un RAI cumulé $\geq 22,2$ GBq, ou expérimentant une progression après un traitement RAI dans les 16 mois suivant l'inscription ou après deux traitements RAI dans les 16 mois suivant l'inscription 16 mois de chaque autre.

Les données démographiques de base et les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées pour les deux groupes de traitement. Des métastases étaient présentes dans les poumons chez 86 %, les ganglions lymphatiques chez 51 % et les os chez 27 % des patients. Le médian livré cumulatif radioactif iode activité avant l'inscription était environ 14,8 GBq. La majorité des patients avaient un carcinome papillaire (56,8 %), suivi d'un carcinome folliculaire (25,4 %) et d'un carcinome différencié (9,6 %).

La durée médiane de SSP était de 10,8 mois dans le groupe sorafénib, contre 5,8 mois dans le groupe placebo. groupe (HR=0,587 ; 95% Confiance Intervalle (IC) : 0,454, 0,758 ; unilatéral p <0,0001).

L'effet du sorafénib sur la SSP était constant, indépendamment de la région géographique et de l'âge supérieur ou inférieur. 60 années, sexe, histologique sous-type, et présence ou absence d'os métastase.

Dans une analyse de survie globale réalisée 9 mois après la date limite des données pour l'analyse finale de la SSP il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie globale entre les groupes de traitement (HR=0,884 ; 95 % IC : 0,633, 1.236, unilatéral valeur p de 0,236). Le médian Système d'exploitation était non atteint dans

dans le bras sorafénib et 36,5 mois dans le bras placebo. Cent cinquante sept (75%) patients randomisé à placebo et 61 (30%) les patients randomisé à sorafénib reçu étiquette ouverte sorafénib.

La durée médiane du traitement au cours de la période en double aveugle était de 46 semaines (plage de 0,3 à 135) pour les patients recevoir sorafénib et 28 semaines (plage de 1,7 à 132) pour patients recevant placebo.

Aucune réponse complète (RC) selon RECIST n'a été observée. Le taux de réponse global (CR + la réponse partielle (PR) selon une évaluation radiologique indépendante était plus élevée dans le groupe sorafénib (24 patients, 12,2 %) que dans le groupe placebo (1 patient, 0,5 %), unilatéral $p < 0,0001$. La durée médiane de réponse était 309 jours (95 % CI : 226 505 jours) dans sorafénib traité les patients OMS expérimenté un RP.

Une analyse post-hoc de sous-groupes selon la taille maximale de la tumeur a montré un effet du traitement sur la SSP en faveur de sorafénib par rapport au placebo pour les patients avec un maximum taille de la tumeur de 1,5 cm ou plus grand (HEURE 0,54 (IC à 95 % : 0,41 - 0,71)), alors qu'un effet numériquement plus faible a été rapporté chez les patients présentant une taille tumorale maximale de moins que 1,5 cm (HEURE 0,87 (IC à 95 % : 0,40 - 1,89)).

Une analyse post-hoc de sous-groupes selon les symptômes du carcinome thyroïdien au départ a montré un effet du traitement pour la SSP en faveur du sorafénib par rapport au placebo pour les patients symptomatiques et asymptomatiques. Les RH de progression gratuite la survie était 0,39 (95 % IC :

0,21 - 0,72) pour les patients avec symptômes au départ et 0,60 (95 % IC : 0,45 - 0,81) pour les patients sans symptômes au départ.

QT intervalle prolongement

Dans une étude de pharmacologie clinique, les mesures QT/QTc ont été enregistrées chez 31 patients au départ.(prétraitement) et post-traitement. Après un cycle de traitement de 28 jours, au moment de la dose maximale concentration du sorafénib, QTcB était prolongé par 4 ± 19 ms et QTcF par 9 ± 18 msec, comme par rapport au traitement placebo au départ. Aucun sujet n'a présenté un QTcB ou un QTcF > 500 msec pendant la ECG post-traitement surveillance (voir paragraphe 4.4).

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études, dans tous les cas sous-ensembles de la population pédiatrique, dans le carcinome du rein et du bassin rénal (à l'exclusion du néphroblastome, néphroblastomatose, sarcome à cellules claires, néphrome mésoblastique, carcinome médullaire rénal et tumeur rhabdoïde du rein) et carcinome du foie et des voies biliaires intra-hépatiques (à l'exclusion hépatoblastome) et le carcinome différencié de la thyroïde (voir rubrique 4.2 pour des informations sur les utiliser).

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption et distribution

Après l'administration de comprimés de sorafénib, la biodisponibilité relative moyenne est de 38 à 49 % par rapport à une solution buvable. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. Après administration orale de sorafénib atteignent les concentrations plasmatiques maximales en 3 heures environ. Lorsqu'il est administré avec un repas riche en graisses sorafénib l'absorption était réduit par 30 % par rapport à l'administration dans l'état à jeun.

C_{max} moyenne et l'ASC ont augmenté de manière moins que proportionnelle au-delà des doses de 400 mg administrées deux fois tous les jours. *In vitro* obligatoire de sorafénib à protéines plasmatiques humaines est 99,5 %. L'administration multiple de sorafénib pendant 7 jours a entraîné une accumulation de 2,5 à 7 fois supérieure à celle d'une dose unique. L'administration des doses. Les concentrations plasmatiques de sorafénib à l'état d'équilibre sont atteintes en 7 jours, avec un rapport au creux des concentrations moyennes de moins que 2.

Les concentrations à l'état d'équilibre du sorafénib administré à raison de 400 mg deux fois par jour ont été évaluées Patients DTC, RCC et HCC. La concentration moyenne la plus élevée a été observée chez les patients DTC (environ deux fois celui observé chez les patients atteints de CCR et de CHC), bien que la variabilité soit élevée pour tous types de tumeurs. Le raison pour le augmenté concentration dans Patients DTC est inconnu.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Le sorafénib est métabolisé principalement dans le foie et subit un métabolisme oxydatif, médié par le CYP 3A4, ainsi que glucuronidation médiée par UGT1A9. Les conjugués de sorafénib peuvent être clivés dans le système gastro-intestinal tractus par l'activité glucuronidase bactérienne, permettant la réabsorption de la substance active non conjuguée. Co-Il a été démontré que l'administration de néomycine interfère avec ce processus, diminuant la moyenne biodisponibilité de sorafénib par 54%.

Le sorafénib représente environ 70 à 85 % des analytes circulants dans le plasma à l'état d'équilibre. Huit métabolites du sorafenib ont été identifiés, dont cinq ont été détectés dans le plasma. Le principal métabolite circulant du sorafénib dans le plasma, le N-oxyde de pyridine, présente une activité *in vitro* similaire à celui du sorafénib. Ce métabolite représente environ 9 à 16 % des analytes circulants. à constant État.

Après l'administration orale d'une dose de 100 mg d'une solution de sorafénib, 96 % de la dose a été récupérée en 14 jours, avec 77 % de la dose excrétée dans les selles et 19 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme de métabolites glucuronidés. Sorafénib inchangé, représentant 51 % de la dose, a été trouvée dans les selles mais pas dans l'urine, ce qui indique que l'excrétion biliaire de la substance active inchangée substance pourrait contribuer à l'élimination du sorafénib.

Pharmacocinétique dans spécial populations

Les analyses des données démographiques suggèrent qu'il n'y a aucune relation entre la pharmacocinétique et l'âge (en haut à 65 ans), le sexe ou corps poids.

Pédiatrique population

Aucune étude n'a été menée pour étudier la pharmacocinétique du sorafénib chez les patients pédiatriques.Course

Il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de pharmacocinétique entre les personnes de race blanche et celles d'origine asiatique.sujets.

Rénal déficience

Dans quatre essais cliniques de phase I, l'exposition au sorafénib à l'état d'équilibre était similaire chez les patients présentant des symptômes légers ou insuffisance rénale modérée par rapport aux expositions chez les patients ayant une fonction rénale normale. Dans un étude de pharmacologie clinique (dose unique de 400 mg de sorafénib), aucune relation n'a été observée entre exposition au sorafénib et fonction rénale chez les sujets ayant une fonction rénale normale, légère, modérée ou sévère insuffisance rénale. Aucune donnée

n'est disponible en les patients exigeant dialyse.

Hépatique déficience

Chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (*CHC*) présentant une atteinte hépatique de Child-Pugh A ou B (légère à modérée). déficience, les valeurs d'exposition étaient comparables et dans la plage observée chez les patients sans hépatique déficience. Le pharmacocinétique (PK) de sorafénib dans Child-Pugh A et B non-HCC les patients étaient similaires à la pharmacocinétique des volontaires sains. Il n'existe aucune donnée pour les patients atteints de Child-Pugh C. insuffisance hépatique (sévère). Le sorafénib est principalement éliminé par le foie et l'exposition peut être augmenté dans ce patient population.

5.3 Préclinique sécurité données

Le sécurité préclinique profil du sorafénib était évalué dans souris, les rats, chiens et lapins.

Des études de toxicité à doses répétées ont révélé des changements (dégénérescences et régénérations) dans divers organes à expositions ci-dessous l'anticipé exposition clinique (basée sur l'ASC comparaisons).

Après administration répétée à des chiens jeunes et en croissance, des effets sur les os et les dents ont été observés à expositions sous le clinique exposition. Changements consistait dans irrégulier épaisissant de le fémoral cartilage de croissance, hypocellularité de la moelle osseuse à côté du cartilage de croissance altéré et altérations du dentine composition. Similaire les effets n'ont pas été induits dans adulte chiens.

Le programme standard d'études de génotoxicité a été mené et des résultats positifs ont été obtenus augmentation des aberrations chromosomiques structurelles dans un test *in vitro* sur cellules de mammifères (hamster chinois ovaire) pour la clastogénicité en présence d'une activation métabolique. Le sorafénib n'était pas génotoxique dans le test d'Ames ou dans le test du micronoyau de souris *in vivo*. Un intermédiaire dans le processus de fabrication, qui est également présent dans la substance active finale (< 0,15 %), était positif pour mutagenèse dans un test de cellules bactériennes *in vitro* (test d'Ames). Par ailleurs, le lot de sorafénib testé en le génotoxicité standard batterie inclus 0,34 % PAPE.

Cancérogénicité études avoir pas a été mené avec sorafénib.

Aucune étude spécifique avec le sorafénib n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet sur la fertilité. Un effet indésirable sur la fertilité masculine et féminine peut toutefois être attendu car les études à doses répétées les animaux ont montré des changements dans les organes reproducteurs mâles et femelles à des expositions inférieures à la exposition clinique anticipée (basée sur l'ASC). Les changements typiques consistaient en des signes de dégénérescence et retard dans les testicules, les épидидymes, la prostate et les vésicules séminales des rats. Les rats femelles présentaient des nécrose des corps jaunes et arrêt du développement folliculaire dans les ovaires. Les chiens présentaient des formes tubulaires dégénérescence dans le testicules et oligospermie.

Le sorafénib s'est révélé embryotoxique et tératogène lorsqu'il est administré à des rats et des lapins à expositions inférieures à l'exposition clinique. Les effets observés comprenaient une diminution des taux maternels et foetaux

poids corporel, un nombre accru de résorptions fœtales et un nombre accru de lésions externes et malformations viscérales.

Des études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que le tosylate de sorafénib a le potentiel d'être persistant, bioaccumulable et toxique pour l'environnement. Informations sur l'évaluation des risques environnementaux est disponible dans l'EPAR de ce médicament (voir paragraphe 6.6).

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Noyau de la

tablette :

Croscarmellose

sodique La cellulose

microcristalline

Hypromellose

Laurylsulfate

de sodium

Magnésium

stéarate

Enrobage du

comprimé :

Sorafénib 200 mg

Hypromellos
e Macrogol
(3350)
Dioxyde de titane
(E 171) Ferrique
oxyde rouge (E
172)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

3 années

5.4 Spécial précautions pour le stockage

Faire ne pas stocker au-dessus de 25°C.

5.5 Nature et Contenu de conteneur

112 pelliculé comprimés (4 X 28) dans transparent (PP/Aluminium) cloque paquets.

5.6 Spécial précautions pour élimination

Ce médicament pourrait présenter un risque potentiel pour l'environnement.

Sorafénib 200 mg

Tout médicament non utilisé ou déchet devrait être éliminé en accord avec exigences locales.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT LA FOURNITURE ET UTILISER**

- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU
COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- D. CONDITION OU RESTRICTIONS CONCERNANT LE
COFFRE-FORT ET EFFICACE UTILISER DE LA
MÉDICINAL PRODUIT**

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit).Caractéristiques, section 4.2).

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique mise à jour de sécurité rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout mises à jour ultérieures publié sur le Portail Web européen des médicaments.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque plan de gestion (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit effectuer la pharmacovigilance requiseactivités et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du

commercialisation autorisation et tout convenu ultérieurement mises à jour de le RMP.

Un PGR mis à jour devrait être soumis :

- À la demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçus pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant de un important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

A. ÉTIQUETAGE

Sorafénib 200 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

SORAFRA 200 mg,
comprimés pelliculés
sorafénib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Chaque tablette contient 200 mg de sorafénib (comme tosylate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

112 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.
Lire le emballer brochure avant utiliser.

Sorafénib 200 mg

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue et atteindre des enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Faire ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

B. EMBALLER BROCHURE

**Emballer Brochure: Information
pour le utilisateur**

SORAFRA 200mg pelliculé comprimés
sorafénib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient important information pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut avoir besoin lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur signes de maladie sont le pareil que le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce dépliant. Voir Section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi SORAFRA est et quoi c'est utilisé pour
2. Quoi vous avez besoin savoir avant de prendre SORAFRA
3. Comment à prendre SORAFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin SORAFRA
6. Contenu de le pack et les autres informations

1. **Qu'est-ce que SORAFRA est et qu'est-ce que c'est est utilisé pour**

SORAFRA est utilisé à traiter cancer du foie (*hépatocellulaire carcinome*).

SORAFRA est également utilisé pour traiter le cancer du rein (*carcinome rénal avancé*) à un stade avancé. quand standard thérapie a pas aidé à arrêter votre maladie ou est considéré inapproprié.

SORAFRA est utilisé à traiter la thyroïde cancer (*différencié thyroïde carcinome*).

SORAFRA est un inhibiteur dit *multikinase*. Cela fonctionne en ralentissant le taux de croissance du cancer cellules et coupe désactivé le sang fournir que maintient le cancer cellules croissance.

2. Que devez-vous savoir avant de prendre

SORAFRA ? Faire ne pas prendre SORAFRA

- **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

Parler à ton médecin ou pharmacien avant prise SORAFRA.

Prendre soin particulier avec SORAFRA

- **Si vous rencontrez des problèmes de peau.** SORAFRA peut provoquer des éruptions cutanées et des réactions cutanées, en particulier au niveau des zones cutanées. mains et pieds. Ceux-ci peuvent généralement être traités par votre médecin. Dans le cas contraire, votre médecin pourra interrompre traitement ou l'arrêter tout à fait.
- **Si vous souffrez d'hypertension artérielle.** SORAFRA peut augmenter la tension artérielle et votre médecin vous prescrira généralement moniteur ton sang pression et peut donner toi un médecine à traitez votre haut sang

pression.

- **Si vous avez ou avez eu un anévrisme** (hypertrophie et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) **ou un larme dans un vaisseau sanguin mur.**
- **Si vous souffrez de diabète** . La glycémie chez les patients diabétiques doit être vérifiée régulièrement afin pour évaluer si la posologie du médicament antidiabétique doit être ajustée pour minimiser le risque d'hypoglycémie sucre.
- **Si vous avez des problèmes de saignement ou si vous prenez de la warfarine ou de la phenprocoumone.** Traitement avec SORAFRA peut entraîner un risque plus élevé de saignement. Si vous prenez de la warfarine ou de la phenprocoumone, médicaments lequel amincir le sang à prévenir caillots sanguins, là peut être un plus grand risque de saignement.
- **Si vous ressentez des douleurs thoraciques ou des problèmes cardiaques** . Votre médecin peut décider d'interrompre le traitement ou de l'arrêter tout à fait.
- **Si vous souffrez d'un trouble cardiaque** , tel qu'un signal électrique anormal appelé « prolongation du Intervalle QT".
- **Si vous allez subir une intervention chirurgicale ou si vous avez subi une opération récemment** . SORAFRA pourrait affecter le chemin ton les blessures guérissent. Vous ferez habituellement être décollé SORAFRA si vous sont ayant une opération.

Ton médecin volonté décider quand à commencer avec SORAFRA encore.

- **Si toi sont prendre de l'irinotécan ou sont donné du docétaxel**, lequel sont aussi médicaments pour cancer.
SORAFRA peut augmenter le effets et, dans particulier, le côté effets de ces médicaments.
- **Si toi sont prise Néomycine ou autre antibiotiques.** Le effet de SORAFRA peut être diminué.
- **Si vous souffrez d'une insuffisance hépatique grave.** Vous pourriez

ressentir des effets secondaires plus graves lorsque vous prenez ce médecine.

- **Si toi avoir pauvre rein fonction** . Ton médecin volonté moniteur ton fluide et électrolyte équilibre.
- **La fertilité.** SORAFRA peut réduire la fertilité chez les hommes et les femmes. Si vous êtes inquiet, parlez-en à un médecin.
- **Des trous dans la paroi intestinale** (*perforation gastro-intestinale*) peuvent survenir pendant le traitement (voir rubrique 4 :Possible Côté Effets). Dans ce cas votre médecin volonté interrompre le traitement.
- **Si toi avoir thyroïde cancer.** Votre médecin volonté moniteur sang calcium et thyroïde niveaux d'hormones.
- **Si vous ressentez ce qui suit, contactez immédiatement votre médecin car cela peut être mortel. état menaçant :** nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, convulsions, opacification des urines et fatigue. Celles-ci peuvent être causées par un groupe de complications métaboliques qui peuvent survenir pendant le traitement du cancer et sont causés par les produits de dégradation du cancer mourant cellules (syndrome de lyse tumorale (TLS)) et peut entraîner des modifications de la fonction rénale et des troubles rénaux aigus. échec (voir également la section 4 : Côté possible Effets).

Informez votre médecin si l'un de ces éléments vous affecte. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement pour eux, ou votre médecin pourrait décidez de modifier votre dose de SORAFRA, ou d'arrêter complètement le traitement (voir également rubrique 4 : Effets indésirables possibles).effets).

Enfants et adolescents

Enfants et adolescents avoir pas encore été testé avec SORAFRA.

Autre médicaments et SORAFRA

Certains médicaments peuvent affecter SORAFRA ou être affectés par celui-ci. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes ou prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un médicament figurant dans cette liste ou tout autre médicament, y compris médicaments obtenus sans une ordonnance:

- la rifampicine, Néomycine ou autres médicaments utilisés à traiter les infections (**antibiotiques**)
- St Jean moût, un traitement à base de plantes pour **dépression**
- Phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital, traitements pour **épilepsie** et autres conditions
- Dexaméthasone, un **corticostéroïde** utilisé pour diverses conditions
- Warfarine ou phenprocoumone, anticoagulants utilisés pour **empêcher le sang caillots**
- Doxorubicine, capécitabine, le docétaxel, paclitaxel et l'irinotécan, lesquels sont **cancer traitements**
- Digoxine, un traitement pour le **cœur échec**

Grossesse et allaitement maternel

Évitez de tomber enceinte pendant que vous êtes traité par SORAFRA. Si vous pourriez devenir enceinte, utilisez une contraception adéquate pendant le traitement. Si vous tombez enceinte pendant que vous êtes traitée par SORAFRA, immédiatement dire à votre médecin qui le fera décider si le traitement devrait être continué.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par SORAFRA, car ce médicament peut interférer avec la croissance et le développement de votre bébé.

Conduite et en utilisant Machines

Là est Non preuve que SORAFRA affecter le capacité à conduire ou opérer Machines.

SORAFRA contient sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par prise, c'est-à-dire essentiellement du « sodium gratuit ».

3. Comment prendre SORAFRA**Le recommandé dose de SORAFRA dans les adultes sont 2 X 200 mg comprimés, deux fois tous les jours.**

Ce est équivalent à un tous les jours dose de 800 mg ou quatre comprimés un jour.

Avalez les comprimés de SORAFRA avec un verre d'eau, soit en dehors des repas, soit avec une boisson faible ou modérée en matières grasses. Ne prenez pas ce médicament avec des repas riches en graisses, car cela pourrait rendre SORAFRA moins efficace. Si tu avoir l'intention avoir un haut graisse repas, prendre la comprimés à moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si vous ne l'êtes pas bien sûr.

Il est important de prendre ce médicament à peu près aux mêmes heures chaque jour, afin d'assurer une quantité constante dans la circulation sanguine.

Vous continuerez généralement à prendre ce médicament aussi longtemps que vous en retirerez des bénéfices cliniques, et non souffrance côté

inacceptable effets.

Si toi prendre plus SORAFRA que toi devrait

Informez immédiatement votre médecin si vous (ou quelqu'un d'autre) avez pris plus que la dose prescrite. Prendre trop de SORAFRA rend les effets secondaires plus probables ou plus graves, en particulier la diarrhée et la peau. réactions. Votre médecin peut vous dire à toi de arrêt prise ce médecine.

Si toi oublier prendre SORAFRA

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, oubliez à propos de celui manqué et continuez comme d'habitude. Ne prenez pas de double dose pour compenser un oubli doses individuelles.

4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Ce médecine peut affectent également les résultats de quelques analyses de sang.

Très commun:

peut affecter plus de 1 dans 10 personnes

- diarrhée
- sentiment malade (*nausée*)
- sentiment faible ou fatigué (*fatigue*)
- douleur (y compris douleur à la bouche, abdominal douleur, mal de tête, os douleur, douleur tumorale)
- cheveux perte (*alopécie*)
- rougi ou douloureux paumes ou semelles (*main pied peau réaction*)
- démangeaison ou éruption cutanée
- lancement debout (*vomissement*)
- saignement (y compris saignement dans le cerveau, intestin mur et respiratoire

Sorafénib 200 mg

- tract; *hémorragie*)
- haut sang pression, ou augmente dans sang pression (*hypertension*)
- infections
- perte de appétit (*anorexie*)
- constipation
- articulation douleur (*arthralgie*)
- fièvre
- poids perte
- sec peau

Commun:

peut affecter en haut à 1 dans 10 personnes

- pseudo-grippal maladie
- indigestion (*dyspepsie*)
- difficulté avaler (*dysphagie*)
- enflammé ou sec bouche, langue douleur (*stomatite et muqueuse inflammation*)
- faible calcium niveaux dans le sang (*hypocalcémie*)
- faible potassium les niveaux dans le sang (*hypokaliémie*)
- faible sang sucre niveau (*hypoglycémie*)
- muscle douleur (*myalgie*)
- sensations perturbées dans les doigts et les orteils, y compris des picotements ou un engourdissement (*sensibilité périphérique neuropathie*)
- dépression
- érection problèmes (*impuissance*)
- modifié voix (*dysphonie*)
- acné
- enflammé, sec ou squameux peau qui jette (*dermatite, peau desquamation*)
- cœur échec
- crise cardiaque (*myocardique infarctus*) ou douleur thoracique
- acouphènes (*sonneries son dans le oreille*)
- rein échec
- anormalement haut les niveaux de protéine dans le urine (*protéinurie*)
- général faiblesse ou perte de force (*asthénie*)
- diminuer dans le nombre de blanc sang cellules (*leucopénie et neutropénie*)
- diminuer dans le nombre de rouge sang cellules (*anémie*)
- faible nombre de plaquettes dans le sang (*thrombocytopénie*)
- inflammation de cheveux follicules (*folliculite*)
- sous-actif thyroïde glande (*hypothyroïdie*)
- faible sodium les niveaux dans le sang (*hyponatrémie*)
- Distorsion de le sens de goût (*dysgueusie*)
- rouge dans le affronter et souvent autres endroits de le peau (*rinçage*)
- qui coule nez (*rhinorrhée*)
- brûlures d'estomac (*gastro reflux œsophagien maladie*)
- peau cancer (*kératoacanthomes/épidermoïdes*) cellule cancer de la peau)

- un épaississant de la couche superficielle de la peau (*hyperkératose*)
- un soudain, involontaire contraction de un muscle (*muscle spasmes*)

Rare:

peut affecter en haut à 1 en 100 personnes

- enflammé estomac (*gastrite*)
- douleur dans le ventre (*abdomen*) causée par une pancréatite, une inflammation de la vésicule biliaire et/ou de la bileconduits
- jaune peau ou yeux (*jaunisse*) causé par haut les niveaux de bile pigments (*hyperbilirubinémie*)
- allergique comme réactions (y compris peau réactions et urticaire)
- déshydratation
- agrandi seins (*gynécomastie*)
- respiration difficulté (*poumon maladie*)
- eczéma
- trop actif thyroïde glande (*hyperthyroïdie*)
- plusieurs peau éruptions (*érythème multiforme*)
- anormalement hypertension artérielle pression
- des trous dans le paroi intestinale (*perforation gastro-intestinale*)
- gonflement réversible de la partie arrière du cerveau pouvant être associé à des maux de tête, altéré conscience, crises et symptômes visuels, y compris perte visuelle (*postérieur réversible leucoencéphalopathie*)
- un soudain, grave allergique réaction (*anaphylactique réaction*)

Rare: peut affecter en haut à 1 dans 1 000 personnes

- réaction allergique avec gonflement de la peau (par exemple visage, langue) pouvant entraîner des difficultés respiratoires ou avaler (*angio-œdème*)
- anormal rythme cardiaque (*QT prolongement*)
- inflammation du foie, pouvant entraîner des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une jaunisse (*médicament induit hépatite*)
- une éruption cutanée semblable à un coup de soleil qui peut survenir sur

une peau ayant déjà été exposée à une radiothérapie et peut être grave
(*rappel de rayonnement dermatite*)

- réactions graves de la peau et/ou des muqueuses pouvant inclure des cloques douloureuses et fièvre, y compris décollement étendu de la peau (*syndrome de Stevens-Johnson et épidermique toxique nécrolyse*)
- anormal muscle panne lequel peut plomb à rein problèmes (*rhabdomyolyse*)
- dommage du rein provoquant eux à fuir grand les montants de protéines (*néphrotique syndrome*)
- inflammation de le navires dans le peau lequel peut résultat dans éruption cutanée (*leucocytoclasique vascularite*)

Pas connu : fréquence c'est pas possible estimé depuis le données disponibles

- une altération de la fonction cérébrale pouvant être associée, par exemple, à une somnolence, à des changements de comportement ou à confusion (*encéphalopathie*)
- une hypertrophie et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (*anévrismes*) et *dissections artérielles*).
- nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, convulsions, trouble des urines et fatigue (*tumeur lyse syndrome (TLS)*) (voir rubrique 2).

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. énumérées à l'Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus

d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment magasin SORAFRA

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence à la dernière date de ce mois.

Ne pas stocker ce médicament au-dessus de 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments. Ne plus les utiliser. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu du pack et autres

Informations Qu'est-ce que SORAFRA

contient

- La substance **active** est le sorafénib. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sorafénib (sous forme de tosylate).
- Les **autres** ingrédients sont:
Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, cellulose

Sorafénib 200 mg

microcristalline, hypromellose, sodium le laurylsulfate, magnésium stéarate.

Tablette enrobage: l'hypromellose, macrogol, titane dioxyde (E 171), ferrique oxyde rouge (E 172).