

NEXAVAR® Sorafénib

INDICATIONS AMM

Le sorafénib est un inhibiteur de protéine kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro, ayant des propriétés antiprolifératives et antiangiogénique. Il est habituellement indiqués dans:

- **carcinomes hépatocellulaires**
- **carcinomes rénaux** : 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.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Remboursement par la SS à 100%.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible sous plaquettes thermoformées :
 - boîte de 112 comprimés pelliculés ronds et rouges dosés à 200 mg (3898.11 €).
 A conserver à température ambiante, ne dépassant pas 25°C.

POSOLOGIE

La dose de Nexavar® recommandée chez l'adulte est de **400 mg** (2 comprimés de 200 mg) **deux fois par jour** (soit une dose totale journalière de 800 mg). Ce traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration du Nexavar®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Jus de pamplemousse Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole Antiviraux Erythromycine, Clarithromycine, Josamycine	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (Hypericum perforatum) Corticoïdes à fortes doses

- Avec les anti-acides : diminution de la solubilité du Nexavar® par augmentation du pH gastrique
- Avec un agent microbien : néomycine qui interfère avec le cycle entérohépatique du sorafénib.
- L'utilisation des AVK nécessite une surveillance renforcée de l'INR.

Le Nexavar® agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal)

EFFETS INDESIRABLES	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti diarrhéique est envisageable	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Erythème, prurit, syndrome mains-pieds	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.

EFFETS INDESIRABLES	Prévention	Conduite à tenir
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est ≥ 140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du sorafénib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA > 150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du Nexavar® si HTA sévère et non contrôlée. Eviter les inhibiteurs calciques (cf. Interactions médicamenteuses)
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments fris, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement > 1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Stomatites, mucites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
Toxicité pancréatique.	Surveillance régulière de l'amylasémie et de la lipasémie.	Alcool contre-indiqué.
Arthralgies, myalgies	S'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs.	Traitement par paracétamol ou AINS.
Neutropénie	Une NFS devra être réalisée avant le début de chaque cycle. Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de 38,5°C en une prise ou de 38°C à 2 reprises sur moins de 24 heures dans un contexte de neutropénie (PN < 500/mm ³ ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm ³), initier un traitement antibiotique suivant le protocole défini.

Une alopecie peut survenir pendant le traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



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.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rappelez les emballages vides et comprimés restants à la pharmacie pour renouvellement du mois suivant.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



Eviter les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac.



Ne pas boire ni manger de pamplemousse pendant le traitement.



Ne pas laisser à la portée des enfants.



Si le pH > 5, la solubilité du sorafénib diminue. Eviter les antiacides, IPP et antiH2.



La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par NEXAVAR®. Utiliser une méthode de contraception efficace.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de l'oncologue.



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose suivante habituellement prescrite et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds
- douleur thoracique, en particulier si elle survient pendant un exercice.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP.