

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrBALVERSA®

comprimés d'erdafitinib

comprimés à 3 mg, à 4 mg et à 5 mg, voie orale

Inhibiteur de protéine kinase, (code ATC : L01EN01)

BALVERSA® (erdafitinib) indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont les récepteurs tumoraux du facteur de croissance des fibroblastes 2 ou 3 (FGFR2 ou FGFR3)* présentent des altérations génétiques sensibles au traitement et chez qui la maladie a progressé pendant ou après au moins une chimiothérapie antérieure, y compris au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur BALVERSA®, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

*FGFR : *Fibroblast Growth Factor Receptor*

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9

www.janssen.com/canada

© 2023 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Numéro de contrôle : 269952

Date de l'autorisation initiale :
25 octobre 2019

Date de révision :
5 avril 2023

AVIS DE CONFORMITÉ AVEC CONDITIONS

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bénéfices/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique	2023-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous	2023-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	3
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	10
4.5 Dose omise	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique.....	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	26
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	26
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ÉTUDES CLINIQUES	27
14.1	Études cliniques par indication	27
	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant certaines altérations génétiques du FGFR.....	27
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BALVERSA[®] (erdafitinib) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :

- dont les récepteurs tumoraux du facteur de croissance des fibroblastes 2 ou 3 (FGFR2 ou FGFR3) présentent des altérations génétiques sensibles au traitement et
- chez qui la maladie a progressé pendant ou après au moins une chimiothérapie antérieure, y compris au cours des 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

L'efficacité clinique de BALVERSA[®] est basée sur les taux de réponse objectifs (TRO) et la durée de réponse d'un essai de phase II à un seul groupe chez des patients présentant des altérations génétiques spécifiques du FGFR2 ou du FGFR3 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le traitement par BALVERSA[®] doit être instauré après confirmation par un test validé de la présence sur le FGFR d'une altération génétique sensible au traitement (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'étude BLC2001, 53 patients sur 87 recevant BALVERSA[®] étaient âgés de 65 ans ou plus, soit 61 %. Aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

BALVERSA[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux ou composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par BALVERSA[®] (erdafitinib) doit être prescrit et supervisé par un professionnel de la santé qualifié expérimenté dans l'utilisation d'agents anticancéreux.

Avant de prendre BALVERSA[®], les patients doivent se soumettre à un test validé confirmant la présence sur le FGFR2 ou le FGFR3 d'altérations génétiques sensibles au traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de départ recommandée de BALVERSA® est de 8 mg par voie orale une fois par jour; la dose peut ensuite être portée à 9 mg une fois par jour en fonction des concentrations sériques de phosphate et de la tolérabilité évaluées entre le 14^e et le 21^e jour après le début du traitement par BALVERSA® (voir [4.4 Administration](#) et la section **Ajustement de la dose** ci-dessous).

Augmentation de dose en fonction des concentrations sériques de phosphate

Évaluer les concentrations sériques de phosphate entre le 14^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement. Augmenter la dose de BALVERSA® à 9 mg une fois par jour si la concentration sérique de phosphate est inférieure à 5,5 mg/dL et que le patient ne présente pas de signes de toxicité liée aux médicaments. Éviter l'administration concomitante de BALVERSA® et d'agents altérant le taux sérique de phosphate avant la période initiale d'augmentation de la dose basée sur les concentrations sériques de phosphate.

Ajustement de la dose

Pour les réductions de dose possibles et pour la prise en charge des effets indésirables, consulter les tableaux 1 à 4.

Tableau 1 : Schéma de réduction de la dose de BALVERSA®

Dose	1 ^{re} réduction de la dose	2 ^e réduction de la dose	3 ^e réduction de la dose	4 ^e réduction de la dose	5 ^e réduction de la dose
9 mg →	8 mg	6 mg	5 mg	4 mg	Arrêt
8 mg →	6 mg	5 mg	4 mg	Arrêt	

Une augmentation de la concentration sérique de phosphate est un effet attendu de BALVERSA®; par conséquent, après l'évaluation de la concentration sérique de phosphate effectuée entre le 14^e et le 21^e jour après l'instauration du traitement, il faut continuer à surveiller cette concentration chez les patients tous les mois (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)). Pour tous les patients, l'apport en phosphate doit être limité entre 600 et 800 mg par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous**). Si des concentrations élevées de phosphate ($\geq 7,0$ mg/dL) sont observées chez des patients traités par BALVERSA®, suivre les directives d'ajustement de la dose présentées au [Tableau 2](#) et considérer l'ajout d'un chélateur de phosphate non calcique (p. ex. carbonate de sevelamer).

Tableau 2 : Ajustements de la dose recommandés en fonction des concentrations sériques de phosphate sous BALVERSA® après augmentation de la dose

Concentration sérique de phosphate	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA® ^a
< 6,9 mg/dL (< 2,2 mmol/L)	Poursuivre l'administration de BALVERSA® à la dose actuelle.
7,0 à 9,0 mg/dL (2,3 à 2,9 mmol/L)	Interrompre l'administration de BALVERSA® et réévaluer la concentration de phosphate toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit inférieure à 5,5 mg/dL. Reprendre alors l'administration de BALVERSA® à la même dose. On peut procéder à une réduction de dose en cas d'hyperphosphatémie persistante ^b .
> 9,0 mg/dL (> 2,9 mmol/L)	Interrompre l'administration de BALVERSA® pendant une période maximale de 28 jours tout en évaluant la concentration de phosphate toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit inférieure à 5,5 mg/dL (ou égale à la valeur initiale). Reprendre alors l'administration de BALVERSA® en réduisant la dose actuelle de 1 palier posologique.
> 10,0 mg/dL (> 3,2 mmol/L) et/ou altération significative de la fonction rénale initiale ou hypocalcémie de grade 3	Interrompre l'administration de BALVERSA® tout en évaluant la concentration de phosphate toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit inférieure à 5,5 mg/dL (ou égale à la valeur initiale). Reprendre alors l'administration de BALVERSA® en réduisant la dose actuelle de 2 paliers posologiques.

^a L'apport en phosphate doit être restreint chez tous les patients et ne pas dépasser 600 à 800 mg/jour.

^b L'hyperphosphatémie est considérée comme persistante lorsqu'au moins 2 résultats consécutifs de la phosphatémie (à au moins 1 semaine d'intervalle) sont supérieurs à 7 mg/dL.

Prise en charge des troubles oculaires

Des troubles oculaires, y compris rétinopathie séreuse centrale/décollement épithélial pigmentaire de la rétine (RSC/DEPR), peuvent se produire avec l'administration de BALVERSA®. Avant d'instaurer un traitement par BALVERSA®, il faut effectuer un examen ophtalmologique initial comprenant un test de grille d'Amsler, une ophtalmoscopie, une mesure de l'acuité visuelle et, si cela est possible, une tomographie par cohérence optique (TCO) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Surveillance et examens de laboratoire**). Examiner par la suite les patients tous les mois en utilisant le test de grille d'Amsler et, si le résultat de ce test est anormal ou si une anomalie visuelle est observée, suivre les directives de prise en charge décrites dans le [Tableau 3](#).

Pour prévenir et traiter la sécheresse oculaire, recommander l'utilisation fréquente de substituts lacrymaux, de gels ou d'onguents oculaires hydratants ou lubrifiants, c'est-à-dire au moins toutes les deux heures durant les heures d'éveil. La sécheresse oculaire sévère liée au traitement doit être évaluée par un professionnel des soins oculaires (optométriste ou ophtalmologiste).

Tableau 3 : Directives de prise en charge des troubles oculaires liés à l'utilisation de BALVERSA®

Grades de sévérité	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
<p>Grade 1 : Absence de symptômes ou symptômes mineurs; observations cliniques ou diagnostiques uniquement, ou résultat anormal au test de grille d'Amsler.</p>	<p>Orienter le patient pour qu'il subisse un examen ophtalmologique (EO). Si l'EO ne peut être réalisé dans les 7 jours, interrompre l'administration de BALVERSA® jusqu'à ce que l'EO puisse être effectué.</p> <p>Si aucun signe pathologique lié au médicament n'est observé à l'examen de la cornée ou de la rétine, poursuivre l'administration de BALVERSA® à la même dose.</p> <p>Si l'EO révèle une kératite ou une anomalie rétinienne (p. ex. RSC^a, DEPR^b), interrompre l'administration de BALVERSA® jusqu'à la disparition des signes pathologiques. Si, d'après l'EO, les signes pathologiques disparaissent en 4 semaines, reprendre l'administration à une dose réduite de 1 palier posologique. Surveiller les signes de récurrence toutes les semaines pendant un mois. S'il n'y a pas de récurrence, envisager de reprendre l'augmentation de la dose.</p>
<p>Grade 2 : Modéré; limitant les activités de la vie quotidienne (AVQ) essentielles selon l'âge du patient.</p>	<p>Interrompre immédiatement l'administration de BALVERSA® et orienter le patient pour qu'il subisse un EO. Si aucun signe pathologique lié au médicament n'est observé à l'examen de la cornée ou de la rétine, maintenir l'interruption de BALVERSA® jusqu'à la disparition des symptômes. Reprendre ensuite l'administration de BALVERSA® à une dose réduite de 1 palier posologique.</p> <p>Si l'EO révèle une kératite ou une anomalie rétinienne (p. ex. RSC, DEPR), interrompre l'administration de BALVERSA® jusqu'à la disparition des signes pathologiques.</p> <p>Si, d'après l'EO, les signes pathologiques disparaissent (résolution complète et absence de symptômes) en 4 semaines, reprendre l'administration de BALVERSA® à une dose réduite de 1 palier posologique. Surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois.</p>
<p>Grade 3 : Sévère ou significatif sur le plan médical, sans toutefois constituer un danger immédiat pour la vue; limitant les AVQ essentielles à l'autonomie.</p>	<p>Interrompre immédiatement l'administration de BALVERSA® jusqu'à la résolution du trouble.</p> <p>Si les signes pathologiques disparaissent (résolution complète et absence de symptômes) en 4 semaines, l'administration de BALVERSA® peut être reprise à une dose réduite de 2 paliers posologiques. Surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois.</p> <p>En cas de récurrence, envisager l'arrêt définitif du traitement par BALVERSA®.</p>
<p>Grade 4 : Conséquences mettant la vue en danger; cécité (20/200 ou pire).</p>	<p>Arrêter définitivement le traitement par BALVERSA®.</p>

Grades de sévérité	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
--------------------	---

^a RSC : rétinopathie séreuse centrale

^b DEPR : décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine

Il est possible de se procurer du matériel pédagogique, destiné à aider les professionnels de la santé à diagnostiquer et à prendre en charge la rétinopathie séreuse centrale (RSC), auprès du fabricant.

Ajustement de la dose en cas d'effets indésirables autres

Tableau 4 : Ajustements de la dose recommandés en cas d'effets indésirables autres liés à l'utilisation de BALVERSA®

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
Grade 1	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
Grade 2 ^b	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
Grade 3	Interrompre l'administration de BALVERSA®. En cas de résolution de l'effet, jusqu'à un grade de sévérité ≤ 1 ou en cas de retour à la situation initiale, reprendre l'administration de BALVERSA® en réduisant la dose d'un palier posologique.
Grade 4	Interrompre définitivement BALVERSA®.

^a Ajustements de la dose selon les grades déterminés d'après les critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE) du *National Cancer Institute* (NCI).

^b Pour les troubles cutanés et les mucites de grade 2, envisager d'interrompre le traitement s'il n'y a pas d'amélioration après 1 semaine. Lorsque les symptômes disparaissent ou s'atténuent et que le grade de sévérité devient ≤ 1 ou que la situation est la même qu'en début de traitement, reprendre le traitement par BALVERSA® à la même dose ou en réduisant la dose d'un palier posologique.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Aucun ajustement posologique spécifique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale : Selon des analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé à l'aide de la formule *Modification of Diet in Renal Disease* [DFGe-MDRD] de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)). On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère; par conséquent, la prudence est de mise chez ces patients.

Insuffisance hépatique : Selon des analyses pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les données sont limitées pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Child-Pugh C); par conséquent, la prudence est de mise chez ces patients.

4.4 Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec ou sans nourriture, à environ la même heure chaque jour (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose omise

Si un patient n'a pas pu prendre une dose de BALVERSA[®], il peut la prendre dès que possible, le même jour. Le jour suivant, reprendre la dose de BALVERSA[®] selon l'horaire habituel de prise quotidienne. Il ne faut pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser une dose non prise.

En cas de vomissements après la prise de BALVERSA[®], peu importe à quel moment, la prise de la dose suivante doit avoir lieu à l'heure prévue de la prochaine dose.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun renseignement sur le surdosage de BALVERSA[®]. Il n'existe aucun antidote spécifique connu au surdosage de BALVERSA[®]. Le traitement d'une surdose de BALVERSA[®] consiste à instaurer des mesures de soutien générales.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneurs /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 3 mg, à 4 mg et à 5 mg	Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (de source végétale), mannitol, méglumine et cellulose microcristalline. Pellicule : tétraoxyde de trifer/oxyde de fer noir (comprimés bruns seulement), monocaprylocaprate de glycérol de type I, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimés orange et bruns seulement), alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane.

Les comprimés BALVERSA[®] à 3 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ronds et biconvexes, gravés de l'inscription « 3 » d'un côté et « EF » de l'autre côté.

Les comprimés BALVERSA[®] à 4 mg sont des comprimés pelliculés orange, ronds et biconvexes, gravés de l'inscription « 4 » d'un côté et « EF » de l'autre côté.

Les comprimés BALVERSA® à 5 mg sont des comprimés pelliculés bruns, ronds et biconvexes, gravés de l'inscription « 5 » d'un côté et « EF » de l'autre côté.

Conditionnement : Les comprimés BALVERSA® (erdafitinib) sont offerts en plaquettes alvéolées présentées dans un étui et en flacons à l'épreuve des enfants, fournissant un approvisionnement de 7 ou de 28 jours dans les formats suivants :

- Comprimés à 3 mg :
 - Flacon de 56 comprimés [*approvisionnement de 28 jours à raison de 6 mg par jour*]
 - Flacon de 84 comprimés [*approvisionnement de 28 jours à raison de 9 mg par jour*]
 - Plaquettes alvéolées de 28 comprimés présentées dans un étui, deux étuis par boîte (total de 56 comprimés) [*approvisionnement de 28 jours à raison de 6 mg par jour*]
 - Plaquettes alvéolées de 42 comprimés présentées dans un étui, deux étuis par boîte (total de 84 comprimés) [*approvisionnement de 28 jours à raison de 9 mg par jour*]
- Comprimés à 4 mg :
 - Flacon de 28 comprimés [*approvisionnement de 28 jours à raison de 4 mg par jour*]
 - Flacon de 56 comprimés [*approvisionnement de 28 jours à raison de 8 mg par jour*]
 - Plaquette alvéolée de 14 comprimés présentée dans un étui (étui de départ) [*approvisionnement de 7 jours à raison de 8 mg par jour*]
 - Plaquette alvéolée de 28 comprimés présentée dans un étui [*approvisionnement de 28 jours à raison de 4 mg par jour*]
 - Plaquettes alvéolées de 28 comprimés présentées dans un étui, deux étuis par boîte (total de 56 comprimés) [*approvisionnement de 28 jours à raison de 8 mg par jour*]
- Comprimés à 5 mg :
 - Flacon de 28 comprimés [*approvisionnement de 28 jours à raison de 5 mg par jour*]
 - Plaquette alvéolée de 28 comprimés présentée dans un étui [*approvisionnement de 28 jours à raison de 5 mg par jour*]

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant de prendre BALVERSA®, les patients doivent se soumettre à un test validé confirmant la présence sur le gène FGFR d'altérations sensibles au traitement. Les patients inscrits dans l'étude BLC2001 devaient avoir eu confirmation d'au moins une des altérations génétiques suivantes dans les tissus tumoraux :

- Mutations FGFR3 : FGFR3-S249C, FGFR3-Y373C, FGFR3-R248C, FGFR3-G370C
- Fusions FGFR2 ou FGFR3 : FGFR3-TACC3_V1, FGFR3-TACC3_V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-CASP7, FGFR2-BICC1

(Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).)

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour déterminer si l'erdafitinib altérerait la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, des troubles oculaires, tels que la rétinopathie séreuse centrale (RSC) et la kératite, ont été relevés avec l'utilisation d'inhibiteurs du FGFR et avec le traitement par BALVERSA®. En cas de symptômes qui altèrent la vue, il est recommandé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines tant que ces effets ne se sont pas dissipés.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous

BALVERSA® peut causer une hyperphosphatémie entraînant une minéralisation des tissus mous, une calcinose cutanée, une calciphylaxie non urémique et une calcification vasculaire. L'augmentation des concentrations de phosphate est un effet pharmacodynamique de BALVERSA® (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)).

L'hyperphosphatémie a été signalée comme événement indésirable chez 76 % des patients traités par BALVERSA®. Le délai médian avant la survenue d'un événement d'hyperphosphatémie (tous grades confondus) était de 20 jours (intervalle : 8 à 116 jours) après l'instauration du traitement par BALVERSA®. Aucun événement grave d'hyperphosphatémie n'a été rapporté. L'hyperphosphatémie a été corrigée en ajustant la dose et en administrant un traitement à base de chélateurs de phosphate. Une interruption de dose a été signalée chez 24 % des patients, une réduction de dose chez 7 % des patients, et 34 % des patients ont reçu des chélateurs de phosphate pendant le traitement par BALVERSA®.

Les patients doivent respecter une alimentation faible en phosphate (600 à 800 mg/jour) lors de la prise de BALVERSA® et éviter le recours à des médicaments pouvant augmenter les concentrations sériques de phosphate (tels que les suppléments de phosphate de potassium, les suppléments de vitamine D, les antiacides ainsi que les lavements et les laxatifs contenant du phosphate). Les concentrations sériques de phosphate doivent être surveillées chaque mois. Suivre les directives d'ajustement de la dose si nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.4 Administration](#)).

Appareil digestif

Stomatite

Dans l'étude BLC2001, la stomatite a été rapportée par 56 % des patients traités par BALVERSA®; des événements de grade 3 ont été rapportés par 8 % des patients. Des interruptions et réductions de dose ont été signalées respectivement chez 17 % et 15 % des patients.

En cas de stomatite, suivre les directives d'ajustement de la dose des sections [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.4 Administration](#).

Surveillance et examens de laboratoire

Phosphate sérique

Les concentrations de phosphate doivent être évaluées entre le 14^e et le 21^e jour après l'instauration du traitement par BALVERSA® puis surveillées tous les mois. Si des concentrations élevées de phosphate sont observées chez des patients traités par BALVERSA®, suivre les directives d'ajustement de la dose présentées au [Tableau 2](#) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.4 Administration](#)).

Surveillance oculaire

Évaluer la présence de troubles oculaires chez les patients en utilisant un test de grille d'Amsler, une ophtalmoscopie, une mesure de l'acuité visuelle et, si possible, une TCO avant d'instaurer un traitement par BALVERSA®. Examiner les patients tous les mois par la suite en utilisant un test de grille d'Amsler et si les résultats de ce test sont anormaux ou si une anomalie visuelle est décelée, suivre les directives de prises en charge présentées au [Tableau 3](#) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [4.4 Administration](#)). Les patients doivent également recevoir des instructions pour savoir comment se servir eux-mêmes

d'un test de grille d'Amsler afin de détecter des anomalies visuelles entre les visites chez le médecin.

Fonction visuelle

Dans les études cliniques, des troubles oculaires, y compris rétinopathie séreuse centrale/décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (RSC/DEPR) entraînant une altération du champ visuel, ont été rapportés chez les patients recevant BALVERSA®.

Dans l'étude BLC2001, une RSC a été observée chez 25 % des patients traités par BALVERSA® à la dose quotidienne de 8 mg, avec un délai médian de survenue de 50 jours. Les événements de RSC le plus souvent signalés ont été la chorioretinopathie (9 %), le décollement de la rétine (6 %) et le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (6 %). Un résultat anormal du test de grille d'Amsler a été observé chez la majorité (70 %) des patients ayant développé une RSC. Dans les études cliniques, la RSC a été traitée essentiellement par un ajustement de la dose; elle a entraîné des interruptions et des réductions de dose chez respectivement 9 % et 14 % des patients. L'arrêt du traitement par BALVERSA® en raison d'une RSC a eu lieu chez 3 % des patients. Des troubles oculaires autres qu'une RSC sont survenus chez 53 % des patients, notamment sécheresse oculaire (20 %) et vision trouble (17 %).

Il convient d'évaluer la présence de troubles oculaires chez les patients en utilisant un test de grille d'Amsler, une ophtalmoscopie, une mesure de l'acuité visuelle et, si cela est possible, une tomographie par cohérence optique (TCO) avant d'instaurer le traitement par BALVERSA®. Examiner les patients tous les mois par la suite en utilisant un test de grille d'Amsler et, si le résultat de ce test est anormal ou si une anomalie visuelle est observée, suivre les directives de prise en charge décrites dans le [Tableau 3](#) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [4.4 Administration](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Pour prévenir et traiter la sécheresse oculaire, recommander l'utilisation fréquente de substituts lacrymaux, de gels ou d'onguents oculaires hydratants ou lubrifiants, au moins toutes les deux heures durant les heures d'éveil. Adresser les cas sévères de sécheresse oculaire liée au traitement à un professionnel des soins de la vue (optométriste ou ophtalmologiste) pour une évaluation.

Il est possible de se procurer du matériel pédagogique, destiné à aider les professionnels de la santé à diagnostiquer et à prendre en charge la rétinopathie séreuse centrale (RSC), auprès du fabricant.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée humaine concernant les effets de BALVERSA® sur la fertilité. Selon les résultats d'études menées chez l'animal, BALVERSA® peut nuire à la fertilité des femmes capables de procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

BALVERSA® peut causer des effets néfastes chez le fœtus s'il est administré à des femmes enceintes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)). Il

faut conseiller aux patientes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace avant et pendant le traitement, de même que pendant les 3 mois suivant la dernière dose de BALVERSA®. Les patients de sexe masculin doivent utiliser une méthode de contraception efficace (p. ex. condom) et doivent s'abstenir de faire un don de sperme ou d'avoir recours à une méthode de conservation de sperme pendant le traitement, de même que pendant les 3 mois suivant la dernière dose de BALVERSA®.

Il est recommandé aux femmes aptes à procréer de passer un test de grossesse à l'aide d'un test hautement sensible avant de commencer à prendre BALVERSA®.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain pour documenter le risque associé à l'erdafitinib. Dans une étude sur les rates gravides, l'erdafitinib a montré une toxicité embryofœtale et des effets tératogènes en l'absence de toxicité maternelle (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Selon des résultats d'études chez l'animal et sur le mécanisme d'action de BALVERSA®, ce dernier peut causer des dommages fœtaux lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

BALVERSA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace. Si BALVERSA® est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend un traitement par BALVERSA®, il faut l'informer des dangers potentiels pour le fœtus et lui expliquer les options cliniques et thérapeutiques qui s'offrent à elle. Indiquer aux patientes de contacter leur professionnel de la santé si elles deviennent enceintes ou si elles pensent être enceintes pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement par BALVERSA®.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'y a pas de données se rapportant à la présence d'erdafitinib dans le lait maternel ou aux effets de BALVERSA® sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Étant donné que le traitement par BALVERSA® expose le nourrisson allaité à un risque d'effets indésirables graves, il faut recommander aux femmes de ne pas allaiter durant le traitement par BALVERSA® et pendant les 3 mois suivant la dernière dose de BALVERSA®.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Dans des études sur la toxicologie de doses répétées menées chez des rats et des chiens, on a observé une toxicité sur les os et les dents lors d'expositions inférieures aux expositions chez l'humain à la dose clinique maximale recommandée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale](#)). Des cas de chondrodysplasie et de métaplasie chondroïde ont été observés dans de multiples os des deux espèces étudiées. Des anomalies des dents comprenaient une dentine anormale ou irrégulière chez les rats et les chiens de même qu'une coloration anormale et une dégénérescence des odontoblastes chez les rats.

7.1.4 Personnes âgées

Dans l'étude BLC2001, 53 patients sur 87 recevant BALVERSA® étaient âgés de 65 ans ou plus, soit 61 %. Aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été

observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de BALVERSA® a été évaluée chez 87 patients de l'étude de phase II BLC2001. Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable survenu en cours de traitement (EIST). Les EIST le plus souvent rapportés ($\geq 20\%$) ont été les suivants : hyperphosphatémie, stomatite, diarrhée, bouche sèche, diminution de l'appétit, dysgueusie, sécheresse cutanée, fatigue, constipation, alopecie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, asthénie, nausée, onycholyse, sécheresse oculaire et anémie. Des EIST graves ont eu lieu chez 41 % des patients, y compris des troubles oculaires chez 10 % des patients.

Des EIST de grade 3 et 4 ont été rapportés chez 67 % des patients. Les événements indésirables de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) ont été : stomatite, dystrophie unguéale, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, périonyxis, trouble unguéal, kératite, onycholyse et hyperphosphatémie.

Des interruptions et réductions de dose dues à des EIST ont eu lieu respectivement chez 68 % et 53 % des patients. Les EIST entraînant le plus souvent des ajustements de la dose (interruptions et/ou réductions) comprenaient : hyperphosphatémie, stomatite, troubles oculaires et syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire.

Un événement indésirable ayant entraîné la mort (infarctus aigu du myocarde) est survenu chez un patient.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données d'innocuité décrites ci-dessous reflètent l'exposition à BALVERSA® dans l'étude BLC2001. Il s'agissait d'une étude de phase II qui comprenait 87 patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs présentaient des fusions des gènes FGFR2 ou FGFR3 ou des mutations du gène FGFR3 sensibles au traitement; ces patients avaient présenté également une progression de la maladie pendant ou après au moins un traitement antérieur, y compris au cours des 12 mois de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Les patients ont été traités par 8 mg de BALVERSA® par voie orale une fois par jour; cette dose était augmentée et portée à 9 mg chez les patients présentant des concentrations de phosphate inférieures à 5,5 mg/dL au jour 14 du cycle 1. La durée médiane du traitement était de 5,3 mois (intervalle : 0 à 17 mois).

Le [Tableau 6](#) présente les EIST signalés chez au moins 10 % des patients traités par BALVERSA® à 8 mg une fois par jour au cours de l'étude BLC2001.

Tableau 6 : Effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés chez au moins 10 % (tous grades confondus) des patients traités par BALVERSA®

Classe de système-organe MedDRA Effet indésirable	8 mg par jour (N = 87)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 et 4 (%)
Affections gastro-intestinales		
Stomatite	49 (56 %)	8 (9 %)
Diarrhée	41 (47 %)	2 (2 %)
Bouche sèche	39 (45 %)	0
Constipation	24 (28 %)	1 (1 %)
Nausée	18 (21 %)	1 (1 %)
Vomissement	11 (13 %)	2 (2 %)
Dyspepsie	10 (11 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperphosphatémie	66 (76 %)	1 (1 %)
Diminution de l'appétit	33 (38 %)	0
Hyponatrémie*	10 (11 %)	9 (10 %)
Hypomagnésémie	9 (10 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Sécheresse cutanée	30 (34 %)	0
Alopécie	23 (26 %)	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	23 (26 %)	5 (6 %)
Onycholyse	17 (19 %)	1 (1 %)
Dystrophie unguéale	12 (14 %)	4 (5 %)
Altération de la couleur des ongles	10 (11 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	29 (33 %)	2 (2 %)
Asthénie	20 (23 %)	7 (8 %)
Pyrexie	12 (14 %)	0
Œdème périphérique	9 (10 %)	1 (1 %)
Affections oculaires		
Sécheresse oculaire	17 (19 %)	1 (1 %)
Vision trouble	15 (17 %)	0
Augmentation de la sécrétion lacrymale	9 (10 %)	0
Affections du système nerveux		
Dysgueusie	32 (37 %)	1 (1 %)
Infections et infestations		
Périonyxis	15 (17 %)	3 (3 %)
Infection urinaire	15 (17 %)	5 (6 %)
Conjonctivite	10 (11 %)	0
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	15 (17 %)	1 (1 %)
Perte pondérale	14 (16 %)	0
Augmentation de la créatinine sanguine	10 (11 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	10 (11 %)	1 (1 %)
Affections du rein et des voies urinaires		

Classe de système-organe MedDRA Effet indésirable	8 mg par jour (N = 87)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 et 4 (%)
Hématurie	10 (11 %)	2 (2 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Extrémités douloureuses	11 (13 %)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	17 (19 %)	4 (5 %)

Note : * indique qu'au moins 1 patient a présenté un événement indésirable de grade 4.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'administration de BALVERSA® dans le cadre de l'étude BLC2001 et pour certains cas, dans le cadre d'autres études :

Rétinopathie séreuse centrale (RSC)

Des effets indésirables de type RSC ont été signalés chez 25 % des patients traités par BALVERSA®. Ces RSC comprenaient : chorioretinopathie, décollement de la rétine, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, œdème rétinien, rétinopathie et décollement du vitré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonction visuelle**).

Troubles unguéaux

Des troubles unguéaux ont été signalés chez 56 % des patients et comprenaient : onycholyse, périonyxis, dystrophie unguéale, altération de la couleur des ongles, onychalgie, striures unguéales, onychoclasie, onychomadèse, saignement du lit de l'ongle et gêne unguéale. L'incidence des troubles unguéaux augmentait en fonction de l'exposition. Le délai médian avant la survenue d'un trouble unguéal de tout grade était de 63 jours.

Troubles cutanés

Des troubles cutanés ont été signalés chez 52 % des patients et comprenaient : sécheresse cutanée, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, prurit, fissures cutanées, eczéma, hyperkératose, exfoliation cutanée, lésion cutanée, xérodermie, atrophie cutanée, eczéma nummulaire et toxicité cutanée. Le délai médian avant la survenue d'un trouble cutané de tout grade était de 37 jours.

Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous

BALVERSA® peut causer une hyperphosphatémie entraînant une minéralisation des tissus mous, une calcinose cutanée, une calciphylaxie non urémique et une calcification vasculaire. L'augmentation des concentrations de phosphate est une anomalie anticipée des résultats d'analyses de laboratoire chez les patients traités par BALVERSA® (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)). Une hyperphosphatémie a été signalée comme événement indésirable chez 76 % des patients traités par BALVERSA®. Aucun de ces événements n'a été jugé grave. Le délai médian avant la survenue d'une hyperphosphatémie de tout grade était de 20 jours. L'élévation moyenne des concentrations de phosphate culminait environ 6 semaines après le début du traitement par BALVERSA®, puis les concentrations redescendaient sous les 4,5 mg/dL autour du cinquième mois du traitement. Des cas de calcinose cutanée, de calciphylaxie non urémique et de calcification vasculaire ont été observés dans les essais cliniques regroupés chez 0,3 % des patients traités par BALVERSA®.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants représentent les effets indésirables cliniquement significatifs signalés chez moins de 10 % des patients traités par BALVERSA®.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : trouble unguéal, onychalgie, prurit, fissures cutanées, striures unguéales, onychoclasie, onychomadèse, eczéma, hyperkératose, exfoliation cutanée, lésion cutanée

Affections oculaires : conjonctivite, chorioretinopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, kératite, décollement de la rétine, œdème rétinien, xérophtalmie, rétinopathie, kératite ulcéreuse, décollement du vitré

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Sécheresse nasale

Troubles généraux et conditions du site d'administration : Sécheresse des muqueuses

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le [Tableau 7](#) présente les résultats de laboratoire anormaux ayant été signalés dans le cadre de l'étude BLC2001.

Tableau 7 : Résultats de laboratoire anormaux signalés chez au moins 10 % (tous grades confondus) des patients traités par BALVERSA®

Résultats de laboratoire anormaux	8 mg (N = 86 ^a)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie		
Anémie	35	3
Thrombocytopénie	19	1
Leucopénie	17	0
Neutropénie	10	2
Biochimie		
Hyperphosphatémie ^b	76	1
Augmentation de la créatinine	52	5
Augmentation de l'alanine aminotransférase	41	1
Augmentation de la phosphatase alcaline	41	1
Hyponatrémie	40	16
Hypoalbuminémie	37	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	30	0
Hypomagnésémie	30	1
Hypophosphatémie	24	9
Hypercalcémie	22	3
Hyperkaliémie	16	0
Hypoglycémie	10	0

^a Pas de résultats de laboratoire pour 1 patient sur 87.

^b Une hyperphosphatémie de grade 3 est définie comme une concentration de PO₄ > 9 mg/dL et < 10 mg/dL; une hyperphosphatémie de grade 4 est définie comme une concentration de PO₄ > 10 mg/dL ou comme une altération significative de la fonction rénale initiale, ou toute hyperphosphatémie s'accompagnant d'une hypocalcémie de grade 3.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Chez l'humain, l'erdafitinib est essentiellement métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4, le dérivé O-déméthylé étant le principal métabolite. La contribution des

isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 à l'élimination totale de l'erdafitinib est estimée respectivement à 39 % et 20 %. L'erdafitinib sous sa forme inchangée était la principale fraction apparentée au médicament présente dans le plasma; aucun métabolite circulant n'a été détecté.

Inhibiteurs du CYP2C9 ou du CYP3A4

On s'attend à ce que l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l'exposition à l'état d'équilibre de l'erdafitinib.

L'administration concomitante de BALVERSA® et d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être évitée.

Inducteurs du CYP2C9 ou du CYP3A4

Les effets de l'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP2C9 ou du CYP3A4 sur la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'ont pas été évalués *in vivo*. On s'attend à ce que l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP2C9 ou du CYP3A4 diminue l'exposition à l'état d'équilibre de l'erdafitinib. Il faut éviter d'administrer des inducteurs puissants du CYP2C9 ou du CYP3A4 avec BALVERSA® et considérer d'autres agents sans potentiel d'induction enzymatique ou avec un potentiel minimal.

Agents acido-réducteurs

L'erdafitinib présente une solubilité adéquate dans l'intervalle de pH de 1 à 7,4. Les agents acido-réducteurs (p. ex. les antiacides, les antagonistes des récepteurs H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons) ne sont pas censés affecter la biodisponibilité de l'erdafitinib.

Médicaments affectant les transporteurs

L'erdafitinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), mais non de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ni des transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. Les inhibiteurs de la P-gp ne sont pas censés affecter la pharmacocinétique de l'erdafitinib de façon significative sur le plan clinique.

Sevelamer

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'erdafitinib chez les patients qui prenaient du sevelamer (non calcique, chélateur du phosphate).

Enzymes métabolisant les médicaments

In vitro, l'erdafitinib est un inhibiteur et un inducteur du CYP3A4 en fonction du temps. Les effets de l'erdafitinib sur un substrat sensible du CYP3A4 sont inconnus. L'erdafitinib n'est pas un inhibiteur d'autres isoenzymes principales du CYP à des concentrations cliniquement pertinentes.

Transporteurs des médicaments

L'erdafitinib est un inhibiteur des transporteurs OCT2 et P-gp *in vitro*. L'erdafitinib n'est pas un inhibiteur des transporteurs BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, MATE1 et MATE-2K à des concentrations cliniquement pertinentes.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le [Tableau 8](#) présente les médicaments pour lesquels des études d'interactions médicamenteuses ont été menées ou pour lesquels il existe un risque d'interactions, étant donné l'ampleur et la gravité potentielle de ces interactions.

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet des inhibiteurs modérés du CYP2C9 ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 sur l'erdafitinib tels que :			
Fluconazole (Inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4)	EC	↑ de l'exposition à l'erdafitinib <ul style="list-style-type: none"> • Le ratio moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 121 % (99,9; 147) • Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_∞ était de 148 % (120; 182) Peut entraîner une toxicité accrue liée au médicament	Éviter l'administration concomitante de BALVERSA® et d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4. Si la coadministration d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est inévitable, il faut surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables et réduire la dose de BALVERSA® comme recommandé dans le Tableau 4 (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 4.4 Administration).
Itraconazole (Inhibiteur puissant du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp)	EC	↑ de l'exposition à l'erdafitinib <ul style="list-style-type: none"> • Le ratio moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 105 % (86,7; 127) • Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_∞ était de 134 % (109; 164) Peut entraîner une toxicité accrue liée au médicament	Si l'inhibiteur modéré du CYP2C9 ou l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, la dose de BALVERSA® peut être ajustée, en l'absence de toxicité liée au médicament.

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet des inducteurs du CYP2C9 ou du CYP3A4 sur l'erdafitinib tels que :			
Rifampicine (Inducteur puissant du CYP3A4 et inducteur modéré du CYP2C9)	IT	↓ de l'exposition à l'erdafitinib Peut entraîner une diminution de l'activité	Éviter la coadministration et considérer d'autres agents sans potentiel d'induction enzymatique ou avec un potentiel d'induction minimal. Si BALVERSA® est administré avec un inducteur modéré du CYP2C9 ou du CYP3A4, la dose peut être augmentée avec prudence jusqu'à 9 mg en fonction de la surveillance clinique par rapport aux effets indésirables et à la concentration en phosphate sérique. Si l'inducteur est arrêté, la dose de BALVERSA® peut être ajustée selon la tolérance du patient.
Effet de l'erdafitinib sur des substrats du CYP3A4 tels que :			
Alprazolam Cyclosporine Dihydroergotamine	IT	La concentration plasmatique du substrat du CYP3A4 peut changer.	Éviter l'administration de BALVERSA® avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant des indices thérapeutiques étroits.

Nom du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet de l'erdafitinib sur des substrats de l'OCT2 tels que :			
Metformine	IT	La concentration plasmatique du substrat de l'OCT2 peut changer.	Considérer des options thérapeutiques qui ne sont pas des substrats de l'OCT2.
Effet de l'erdafitinib sur des substrats de la Glycoprotéine P (P-gp) tels que :			
Digoxine	IT	L'exposition systémique aux substrats de la P-gp peut augmenter.	Les substrats oraux de la P-gp ayant un indice thérapeutique étroit doivent être administrés au moins 6 heures avant ou après la prise d'erdafitinib pour minimiser le risque d'interactions.

Légende : EC = essai clinique ; IT = Interaction théorique (simulation)

9.5 Interactions médicament-aliment

BALVERSA® peut être pris avec ou sans aliments (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été étudiées (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Éviter l'utilisation concomitante de BALVERSA® et du millepertuis commun, car cette plante est un inducteur puissant du CYP3A.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec des examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'erdafitinib est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase pan-récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Il se lie à tous les membres de la famille FGFR (à savoir FGFR1, FGFR2, FGFR3 et FGFR4) et les inhibe. L'erdafitinib a inhibé la phosphorylation et la signalisation du FGFR et a diminué la viabilité cellulaire dans les lignées de cellules cancéreuses porteuses d'altérations génétiques activant les FGFR, y compris des mutations ponctuelles, des amplifications et des fusions. Dans les lignées cellulaires cancéreuses dont la voie FGFR était activée, la concentration nécessaire pour inhiber la croissance tumorale de 50 % (CI50 = croissance inhibitrice de 50 %) est dans une plage nanomolaire faible, soit de 0,1 à 129,2 nM.

L'erdafitinib a montré une activité antitumorale dans des lignées cellulaires et des modèles de

xénogreffe induits par le FGFR et dérivés de plusieurs types de tumeurs, dont le cancer de la vessie.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

D'après l'évaluation de l'intervalle QTc lors d'une étude ouverte d'augmentation et d'expansion de dose menée auprès de 187 patients atteints de cancer, l'erdafitinib n'a pas entraîné d'allongement notoire de l'intervalle QTc, (c.-à-d. de plus de 20 ms).

In vitro, l'erdafitinib a montré qu'il était un bloqueur du gène intrinsèque humain hERG (*Human ether-a-go-go-related gene*) avec une CI50 de 183 ng/mL et qu'il avait le pouvoir d'induire une arythmie dans des préparations d'échantillons de mur ventriculaire de lapin à partir d'une concentration de 44,7 ng/mL. Dans des études animales, l'erdafitinib a entraîné un allongement de l'intervalle QTc après une administration intraveineuse unique chez des chiens et des cobayes anesthésiés et après une administration orale unique chez des chiens éveillés. On a également observé un rythme idioventriculaire, un rythme d'échappement ventriculaire et une diminution de la fréquence cardiaque chez les chiens éveillés. Les valeurs de la C_{max} d'erdafitinib non lié chez les animaux après administration de doses uniques étaient au moins 2,4 fois plus élevées que celles obtenues lors des expositions chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

Phosphate sérique

Un modèle de population pharmacocinétique/pharmacodynamique a démontré que l'erdafitinib augmentait les concentrations sériques de phosphate, un biomarqueur pharmacodynamique de l'inhibition du FGFR. La prise continue et quotidienne de BALVERSA® à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandé doit être utilisée pour atteindre les concentrations sériques cibles de phosphate à savoir des valeurs comprises entre 5,5 et 7 mg/dL au moment de l'évaluation entre le 14^e et le 21^e jour après l'instauration du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 9 : Moyenne arithmétique (ÉT) des paramètres pharmacocinétiques de l'erdafitinib à l'état d'équilibre après l'administration de BALVERSA® à 8 mg une fois par jour chez des patients atteints de cancer

Substance	C _{max} (µg/mL)	ASC _{tau} (µg.h/mL)	T _{max} (h) ^a	Rapport C _{max} / C _{min}	Vd/F (L)	Cl/F (L/h)	t _{1/2} effective (h)
Erdafitinib	1,4 (0,71)	29 (18)	2,5 (2-6)	1,47 (0,34)	28,8	0,362	58,9

^a Médiane et intervalle du T_{max}, sujets à jeun.

Après l'administration de doses uniques et de doses répétées unquotidiennes d'erdafitinib, l'exposition à l'erdafitinib (concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps [ASC]) ont augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 0,5 à 12 mg. L'état d'équilibre a été atteint après 2 semaines d'administration unquotidienne et le rapport d'accumulation moyen a été multiplié par 4 en comparaison à l'administration d'une dose unique.

Effets des aliments

L'administration d'erdafitinib à des sujets en santé, à jeun ou après un repas riche en lipides, n'a pas entraîné de variation de la C_{max} ni de l'ASC qui soit pertinente sur le plan clinique. Le délai médian pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été retardé d'environ 1,5 heure avec la prise d'aliments.

Absorption

Après l'administration d'une dose unique par voie orale, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) était de 2,5 heures (intervalle : 2 à 6 heures).

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen (Vd/F) de l'erdafitinib chez des sujets atteints de cancer était de 28,8 L, ce qui témoigne d'une distribution limitée hors de l'espace extravasculaire. Chez des patients atteints de cancer, l'erdafitinib se liait à 99,76 % aux protéines plasmatiques humaines, préférentiellement à l' α 1-glycoprotéine acide (AGP).

Métabolisme

La biotransformation constitue la principale voie d'élimination de l'erdafitinib. Chez l'humain, l'erdafitinib est essentiellement métabolisé par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4, le dérivé O déméthylé étant le principal métabolite. La contribution des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 à l'élimination totale de l'erdafitinib est estimée à respectivement 39 % et 20 %. L'erdafitinib sous sa forme inchangée était la principale fraction apparentée au médicament présente dans le plasma; aucun métabolite circulant n'a été détecté.

Élimination

Chez les patients, la clairance totale apparente moyenne (Cl/F) de l'erdafitinib était de 0,362 L/h et sa demi-vie effective moyenne ($t_{1/2}$ effective), de 58,9 heures.

Jusqu'à 16 jours après l'administration par voie orale d'une dose unique d'erdafitinib radiomarqué ($[^{14}C]$ -erdafitinib), 69 % de la dose a été récupérée dans les selles (14 à 21 % sous forme inchangée) et 19 %, dans l'urine (13 % sous forme inchangée).

Populations particulières et états pathologiques

Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'erdafitinib en fonction de l'âge (de 21 à 88 ans), du sexe, de l'origine ethnique (sujets d'origine hispanique ou asiatique), du poids corporel (de 36 à 132 kg), de la fonction rénale (insuffisance rénale légère ou modérée) et de la fonction hépatique (insuffisance hépatique légère ou modérée).

- **Enfants (< 18 ans)**

La pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a pas été étudiée chez les enfants.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucun effet statistiquement significatif de l'âge (de 21 à 88 ans) sur les principaux paramètres pharmacocinétiques n'a été mis en évidence.

- **Sexe**

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence significative sur le plan clinique dans la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée en fonction du sexe.

- **Polymorphisme génétique**

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Des simulations ont suggéré que l'exposition à l'erdafitinib devrait augmenter chez les sujets présentant le génotype CYP2C9 *3/*3. Les patients connus pour présenter ce génotype doivent être surveillés en raison du risque d'augmentation de survenue d'effets indésirables.

- **Origine ethnique**

Les effets possibles de l'origine ethnique/ethnicité sur la pharmacocinétique de l'erdafitinib ont été évalués dans le cadre de l'analyse pharmacocinétique de population et des études cliniques. Dans l'ensemble des données de l'analyse pharmacocinétique de population, la plupart des sujets traités par l'erdafitinib étaient blancs (caucasiens, hispaniques ou latino-américains : 79,4 %). Les sujets hispaniques représentaient 9,9 % et les sujets asiatiques, 10,2 % de la population à l'étude. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'origine ethnique/ethnicité (hispanique, asiatique) et les paramètres pharmacocinétiques de l'erdafitinib.

- **Insuffisance hépatique**

D'après l'analyse pharmacocinétique, aucune différence notable sur le plan clinique n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'erdafitinib chez les sujets dont la fonction hépatique était normale et ceux qui étaient atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Il y a peu de données disponibles relatives aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Par conséquent, BALVERSA® doit être administré avec prudence chez ces patients. Il faut également surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables chez ces patients et réduire la dose de BALVERSA® selon les recommandations du [Tableau 4](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)).

- **Insuffisance rénale**

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence notable sur le plan clinique n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'erdafitinib entre les sujets dont la fonction rénale était normale (DFGe-MDRD [débit de filtration glomérulaire estimé à l'aide de la formule *Modification of Diet in Renal Disease* [modification de l'alimentation dans la néphropathie]] ≥ 90 mL/min/1,73 m²) et ceux qui étaient atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance rénale modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m²). Il n'existe aucune donnée disponible relative aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, BALVERSA® doit être administré avec prudence chez ces patients. Il faut également surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables chez ces patients et réduire la dose de BALVERSA® selon les recommandations du [Tableau 4](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)).

- **Obésité**

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence significative sur le plan clinique dans la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée en fonction du poids corporel (intervalle : 36 à 132 kg).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

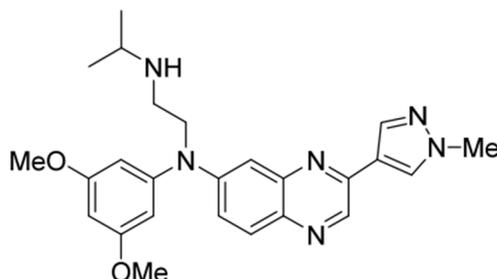
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : erdafitinib

Nom chimique : *N*-(3,5-diméthoxyphényl)-*N'*-(1-méthyléthyl)-*N*-[3-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₀N₆O₂; 446,56

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La substance médicamenteuse est une poudre jaune. Elle se présente sous une forme cristalline et ne présente pas de polymorphisme. Elle est pratiquement insoluble ou insoluble à facilement soluble dans les solvants organiques et légèrement soluble à pratiquement insoluble ou insoluble en milieu aqueux dans l'intervalle de pH physiologique. Elle possède deux constantes de dissociation, soit un pK_{a1} de 9,2 (groupe amine basique) et un pK_{a2} de 1,9 (groupe pyrazole basique).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant certaines altérations génétiques du FGFR

L'étude BLC2001 était une étude de phase II multicentrique, menée en mode ouvert pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de BALVERSA® chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. L'inscription des patients dans l'étude était faite en fonction de l'évaluation de la maladie mesurable par l'investigateur et de l'existence obligatoire de tissus tumoraux présentant au moins l'une des mutations du gène FGFR3 suivantes : R248C, S249C, G370C, Y373C; ou l'une des fusions de gènes FGFR suivantes : FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, déterminée au moyen d'un test réalisé dans un laboratoire central dans le cadre de l'étude clinique.

L'analyse de l'efficacité portait sur 87 patients dont la maladie avait progressé pendant ou après au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients recevaient une dose initiale de BALVERSA® de 8 mg une fois par jour, augmentée par la suite et portée à 9 mg une fois par jour chez les patients dont les concentrations sériques de phosphate mesurées entre les jours 14 et 17 étaient inférieures à la valeur cible de 5,5 mg/dL. Cette augmentation de dose a

eu lieu chez 41 % des patients. BALVERSA® a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le [Tableau 10](#) ci-dessous présente le résumé des principales données démographiques des patients et des caractéristiques initiales de leur maladie.

Tableau 10 : Principales données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie : patients atteints d'un carcinome urothélial récidivant ou réfractaire à une chimiothérapie, traités selon un schéma à 8 mg par jour dans le cadre de l'étude BLC2001

Données démographiques des patients et caractéristiques de départ de la maladie	BALVERSA®
N	87
Âge (ans)	
Moyenne	65
Médiane (intervalle)	67 (36-87)
< 65	34 (39,1 %)
≥ 65	53 (60,9 %)
Sexe	
Femmes	18 (20,7 %)
Hommes	69 (79,3 %)
Origine ethnique	
Blancs	64 (73,6 %)
Non-Blancs	7 (8,0 %)
Inconnue/non indiquée	16 (18,4 %)
Indice fonctionnel ECOG	
0	44 (50,6 %)
1	36 (41,4 %)
2	7 (8,0 %)
Taux d'hémoglobine	
< 10 g/dL	14 (16,1 %)
≥ 10 g/dL	73 (83,9 %)
Clairance de la créatinine (mL/min)	
< 60	41 (47,1 %)
≥ 60	46 (52,9 %)
Siège de la tumeur primaire	
Voies supérieures (bassinets du rein, uretère)	22 (25,3 %)
Voies inférieures (vessie, urètre, urètre prostatique)	65 (74,7 %)
Métastases viscérales (poumon, foie et os)	
Présence	69 (79,3 %)
Foie	18 (20,7 %)
Poumon	49 (56,3 %)
Os	18 (20,7 %)
Absence	18 (20,7 %)
Nombre de traitements antérieurs par voie systémique*	
1	44 (50,6 %)
2	29 (33,3 %)

Données démographiques des patients et caractéristiques de départ de la maladie	BALVERSA®
≥ 3	14 (16,0 %)

Remarque : * Les traitements antérieurs comprenaient gemcitabine/chlorhydrate de gemcitabine, cisplatine, carboplatine, anti-PD-(L)1.

Résultats de l'étude

Les principaux paramètres d'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse selon l'évaluation faite par l'investigateur en utilisant la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Les résultats d'efficacité étaient également évalués par un comité de revue radiologique indépendant (CRR1).

La durée médiane de traitement a été de 5,3 mois et la durée médiane du suivi pour évaluer l'efficacité a été de 11,3 mois.

Les résultats d'efficacité rapportés sont résumés dans le [Tableau 11](#) et le [Tableau 12](#).

Tableau 11 : Résultats d'efficacité dans l'étude BLC2001

Paramètre	Évaluation par l'investigateur
	N = 87
Taux de réponse objective (TRO) (%) IC à 95 % (%)	40,2 (29,9 à 50,5)
Réponse complète (RC) (%)	3,4
Réponse partielle (RP) (%)	36,8
Durée médiane de la réponse (mois) IC à 95 % (mois)	5,6 (4,2 à 7,0)

TRO = RC + RP

IC = intervalle de confiance

L'évaluation du CRR1 allait dans le même sens avec un TRO de 32,2 % (IC à 95 % : 22,4; 42,0), comprenant des RC chez 2,3 % des patients. La durée de réponse évaluée par le CRR1 a été de 5,4 mois (IC à 95 % : 4,2; 6,9).

Tableau 12 : Résultats d'efficacité en fonction de l'altération génétique du FGFR

	Évaluation par l'investigateur
Mutation FGFR3 ^a (n = 64) TRO (IC à 95 %)	48,4 % (36,2; 60,7)
Fusion FGFR3 ^b (n = 18) TRO (IC à 95 %)	22,2 % (3; 41,4)
Fusion FGFR2 ^c (n = 6) TRO (IC à 95 %)	0

^a FGFR3-S249C, FGFR3-Y373C, FGFR3-R248C, FGFR3-G370C

^b FGFR3-TACC3_V1, FGFR3-TACC3_V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-CASP7/FGFR3_TACC3_V3

^c FGFR2-CASP7, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7/FGFR3_TACC3_V3

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études toxicologiques à doses répétées ont été menées chez le rat et le chien pendant une période allant jusqu'à 3 mois. La dose la plus élevée testée chez le rat (32 mg/kg, dose administrée de manière intermittente : 7 jours d'administration suivis de 7 jours sans administration) et chez le chien (1,5 mg/kg, dose administrée de manière intermittente : 7 jours d'administration suivis de 7 jours sans administration) était approximativement et respectivement 1,4 et 1,3 fois la dose clinique maximale recommandée en se basant sur les comparaisons d'ASC de la fraction libre. Dans les deux espèces, on a observé des perturbations de l'homéostasie du phosphate, caractérisées par des concentrations sériques élevées, principalement du phosphate, du FGF-23 et de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. On a également observé une chondrodysplasie/métaplasie chondroïde et une calcification des tissus mous, associées à une hyperphosphatémie comme principales toxicités liées au médicament chez le rat et le chien.

Des lésions de chondrodysplasie/métaplasie chondroïde étaient évidentes dans les plaques de croissance et dans les synchondroses de multiples os (sternum, fémur), entraînant des manifestations cliniques telles qu'une claudication ou des déformations du sternum ou de la queue (rats). Des calcifications des tissus mous dans de multiples tissus ou organes dont le cœur, l'aorte et l'estomac ont également été mises en évidence. Un rat mâle recevant la dose de 32 mg/kg (dose administrée de manière intermittente : 7 jours d'administration suivis de 7 jours sans administration) est décédé à la suite d'une calcification de l'aorte et du myocarde.

Des anomalies des dents y compris une dentine anormale/irrégulière chez les rats et les chiens ont été observées de même qu'une altération de la couleur et une dégénérescence des odontoblastes chez les rats. Des troubles oculaires, en particulier une atrophie (amincissement) de l'épithélium cornéen (chez le rat) et une atrophie des glandes lacrymales (chez le rat et le chien) ont été observés. On a également noté une atrophie des tissus glandulaires (mammaire, salivaire et de la glande de Harder) et des structures épithéliales (langue et muqueuses orales) ainsi que des modifications du pelage (piloérection, perte des poils durs, des poils fins ou perte localisée) et des griffes (difformes, couleur altérée, cassées) chez le rat ou le chien.

On a observé une résolution partielle ou complète de la calcification des tissus mous (à l'exception de la calcification de l'aorte chez le chien), de la chondrodysplasie chez le rat et le chien ainsi que de l'atrophie de la glande mammaire chez le rat après une période de récupération sans médicament de 4 semaines. Dans une étude mécanistique, lorsque les rats recevaient une alimentation supplémentée en sevelamer, un chélateur du phosphate, on a observé une diminution de la calcification des tissus mous.

Dans une étude de toxicité orale d'un mois menée chez le rat qui incluait une évaluation de l'intégrité neurofonctionnelle par le test modifié d'Irwin après une seule dose, l'erdafitinib a induit des anomalies neurofonctionnelles minimales (résultats anormaux au test de la barre [*wire maneuver test*], tonus flasque) à une dose supérieure ou égale à 8 mg/kg. À la dose de 8 mg/kg, la C_{max} de l'erdafitinib était inférieure à celle des expositions humaines à la dose clinique recommandée.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène de l'erdafitinib.

Génotoxicité

L'erdafitinib n'a pas provoqué de mutations lors du test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) ni de génotoxicité lors du test du micronoyau *in vitro* ou du test du micronoyau de la moelle osseuse de rat *in vivo*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Fertilité

Aucune étude portant spécifiquement sur la fertilité chez l'animal n'a été menée avec l'erdafitinib. Cependant, dans l'étude de toxicologie de doses répétées de 3 mois chez le rat, l'erdafitinib a eu des effets sur les organes reproducteurs femelles (nécrose des corps jaunes) à une exposition environ 7,3 fois l'ASC de la fraction libre obtenue chez les patients à la dose clinique maximale recommandée.

Toxicité embryofœtale

L'erdafitinib a été tératogène et embryotoxique chez le rat en l'absence de toxicité maternelle. On a administré à des rates gravides des doses orales de 1, 4 et 8 mg/kg/jour pendant la période de l'organogénèse. Aucune toxicité maternelle n'a été observée, mais une diminution significative dans la survie fœtale et un poids fœtal diminué ont été observés à la dose de 8 mg/kg/jour. Les doses supérieures ou égales à 4 mg/kg/jour ont été associées à une augmentation des malformations et variations fœtales dont des anomalies des pattes (ectrodactylie, os longs absents ou difformes), vertèbres lombaires et thoraciques malformées, anomalies des gros vaisseaux sanguins (arc aortique supérieur/arc aortique rétro-œsophagien, artère sous-clavière rétro-œsophagienne) et ossifications retardées. À une dose de 4 mg/kg/jour et à 8 mg/kg/jour chez le rat, les expositions systémiques maternelles étaient inférieures aux expositions humaines à la dose clinique recommandée en fonction de l'ASC de la fraction libre.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BALVERSA**[®] comprimés d'erdafitinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **BALVERSA**[®] et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BALVERSA**[®].

Pourquoi utilise-t-on **BALVERSA**[®]?

Pour l'indication suivante, **BALVERSA**[®] a été approuvé *avec conditions* (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

BALVERSA[®] est utilisé pour traiter un type de cancer de la vessie appelé carcinome urothélial (cancer de la vessie et des voies urinaires). Ce médicament est utilisé chez les adultes :

- lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou qu'il ne peut pas être retiré par intervention chirurgicale;
- lorsque le cancer a déjà été traité par une chimiothérapie qui n'a pas été efficace ou qui n'est plus efficace; et
- lorsque les cellules du cancer présentent des altérations de certains gènes appelés récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR pour *Fibroblast Growth Factor Receptors*).

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement à un produit qui permet de traiter, de prévenir ou d'aider à dépister une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme prévu, à assurer une surveillance de l'efficacité du produit après la vente et à rapporter ses observations à Santé Canada.

Comment **BALVERSA**[®] agit-il?

Les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) sont des protéines sur les cellules qui les aident à croître et à se diviser. Certains patients atteints d'un cancer de la vessie

ont des FGFR qui sont anormalement actifs. BALVERSA® agit en bloquant l'activité des FGFR afin de ralentir la croissance et la prolifération des cellules du cancer de la vessie.

Quels sont les ingrédients de BALVERSA®?

Ingrédient médicamenteux : erdafitinib

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, tétraoxyde de trifer/oxyde de fer noir (comprimés bruns seulement), monocaprylocaprate de glycérol de type I, oxyde de fer rouge (comprimés orange et bruns seulement), oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium (de source végétale), mannitol, méglumine, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane

BALVERSA® se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés (pelliculés) : 3 mg (jaune), 4 mg (orange) et 5 mg (brun)

N'utilisez pas BALVERSA® :

- si vous êtes allergique à l'erdafitinib ou à tout autre ingrédient du médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BALVERSA®, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des troubles de la vue ou des problèmes aux yeux;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de rein ou de foie.

Autres mises en garde

Généralités

Seul un médecin expérimenté dans le traitement du cancer peut utiliser ce médicament pour vous traiter.

Avant de vous prescrire BALVERSA®, le médecin effectuera un test. Ce test confirmera que votre maladie peut être traitée par ce médicament.

Problèmes aux yeux

Les problèmes aux yeux sont fréquents avec BALVERSA® et peuvent être graves. Ces problèmes comprennent : yeux secs, troubles de la cornée (partie avant de l'œil) et troubles de la rétine (partie interne de l'œil). Si vous remarquez tout problème aux yeux ou changement de la vue pendant votre traitement par BALVERSA®, signalez-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Utilisez un onguent lubrifiant pour les yeux ou des larmes artificielles au moins toutes les deux heures durant les heures d'éveil pour prévenir et traiter les yeux secs.

Taux élevé de phosphate dans le sang (hyperphosphatémie)

L'hyperphosphatémie est fréquente avec BALVERSA®, mais peut également être grave. Adoptez une alimentation faible en phosphate. Demandez au médecin des conseils alimentaires. Évitez l'utilisation de médicaments qui peuvent augmenter le taux de phosphate dans le sang. Cela comprend les suppléments de phosphate de potassium, les suppléments de vitamine D, les antiacides ainsi que les lavements et les laxatifs contenant du phosphate.

Stomatite (plaies dans la bouche, inflammation de la bouche)

La stomatite est fréquente avec BALVERSA®.

Grossesse, planification des naissances et allaitement — information pour les femmes et les hommes

Grossesse — information pour les femmes

- Un test de grossesse doit être effectué avant de commencer un traitement par BALVERSA®.
- Il faut éviter de devenir enceinte pendant un traitement par BALVERSA®. Cela peut nuire à l'enfant à naître ou entraîner une fausse-couche.
- Si vous devenez enceinte pendant un traitement par BALVERSA®, informez immédiatement votre médecin.
- Si vous prévoyez une grossesse après la prise de la dernière dose de BALVERSA®, demandez conseil à votre médecin, car ce médicament peut rester dans votre corps après la prise de la dernière dose.

Grossesse — information pour les hommes

- Il faut éviter de concevoir un enfant pendant un traitement par BALVERSA®. Cela peut nuire à l'enfant à naître.
- Si votre partenaire devient enceinte pendant que vous prenez un traitement par BALVERSA®, informez immédiatement le médecin de votre partenaire.

Planification des naissances — information pour les femmes et les hommes

- Une méthode efficace de prévention de la grossesse doit être utilisée pendant un traitement par BALVERSA®.
- Une discussion sur les méthodes contraceptives appropriées à votre cas s'impose avec votre médecin.
- Les hommes traités par BALVERSA® doivent utiliser des condoms. **IL NE FAUT PAS** donner de sperme ou avoir recours à une méthode de conservation de sperme pendant un traitement par BALVERSA®, car ce médicament peut passer dans le sperme.
- **Après avoir terminé le traitement par BALVERSA®**
 - **Femmes qui sont en mesure de devenir enceintes** : il faut continuer à utiliser une méthode de contraception pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt de BALVERSA®.
 - **Hommes dont les partenaires féminines sont enceintes ou en mesure de devenir enceintes** : il faut continuer à utiliser une méthode de contraception et **NE PAS** faire de don de sperme ou avoir recours à une méthode de conservation de sperme pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt de BALVERSA®.

Allaitement — information pour les femmes

- BALVERSA® peut passer dans le lait maternel. **IL NE FAUT PAS** allaiter pendant un traitement par BALVERSA® et pendant les 3 mois qui suivent la prise de la dernière dose de BALVERSA®. Il faut discuter avec le médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Fertilité — information pour les femmes et les hommes

BALVERSA® peut avoir un effet sur la fertilité. Discutez avec le médecin si cela vous pose problème.

Enfants et adolescents

BALVERSA® **N'EST PAS** recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

Les problèmes aux yeux sont fréquents chez les patients sous BALVERSA®. Accordez-vous du temps après le début de votre traitement par BALVERSA® pour voir comment le traitement vous affecte avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Si vous présentez des symptômes qui gênent votre vue, vous **NE DEVEZ PAS** conduire ou utiliser de machines tant que ces effets ne se sont pas dissipés.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec BALVERSA® :

- clarithromycine, ciprofloxacine, rifampicine – utilisées pour traiter les infections bactériennes;
- itraconazole, fluconazole, miconazole — utilisés pour traiter les infections fongiques (infections causées par un champignon);
- atazanavir, darunavir/ritonavir, cobicistat — utilisés pour traiter les infections virales, en particulier le VIH (virus de l'immunodéficience humaine);
- enzalutamide, apalutamide — utilisés pour traiter le cancer de la prostate;
- mitotane — utilisé pour traiter le cancer des glandes surrénales;
- carbamazépine et phénytoïne — utilisées pour prévenir les crises convulsives ou pour traiter l'épilepsie, ou encore pour traiter une affection douloureuse touchant le visage appelée névralgie faciale;
- millepertuis commun — un médicament à base de plante utilisé pour traiter la dépression;
- digoxine — utilisée pour traiter des problèmes cardiaques;
- metformine — utilisée pour traiter le diabète;
- alprazolam — utilisé pour traiter l'anxiété;
- cyclosporine — utilisée pour prévenir le rejet d'une greffe d'organe;
- dihydroergotamine — utilisée pour traiter la migraine et les maux de tête.

Comment utiliser BALVERSA®?

- Il faut prendre BALVERSA® exactement comme le professionnel de la santé vous l'a expliqué. Consultez le médecin, le pharmacien ou le personnel infirmier en cas de doute.
- Le médecin vous indiquera la quantité de BALVERSA® à prendre. Il est important que vous preniez la dose quotidienne recommandée.
- **NE CHANGEZ PAS** votre dose et **N'ARRÊTEZ PAS** de prendre BALVERSA® sans en parler d'abord au médecin.
- Prenez BALVERSA® avec ou sans aliments à environ la même heure chaque jour.
- Si vous prenez de la digoxine, il est possible que le médecin change les horaires de prise de vos médicaments.
- Avalez les comprimés BALVERSA® entiers.
- En cas de vomissements après avoir pris votre dose, **NE PRENEZ PAS** une autre dose. Prenez la dose suivante le lendemain à la même heure que d'habitude.

Dose habituelle

Dose habituelle pour adulte au début du traitement

8 mg : Prendre deux comprimés de 4 mg par voie orale une fois par jour.

Le médecin peut modifier la dose, arrêter le traitement temporairement ou même définitivement. Cela peut se produire :

- en raison des résultats de vos examens sanguins;
- si vous prenez des médicaments qui interagissent avec BALVERSA®; ou
- si vous présentez certains effets secondaires pendant le traitement par BALVERSA®.

Augmentation de la dose pour adulte

9 mg : Prendre trois comprimés de 3 mg par voie orale une fois par jour.

Diminution de la dose pour adulte

6 mg : Prendre deux comprimés de 3 mg par voie orale une fois par jour.

5 mg : Prendre un comprimé de 5 mg par voie orale une fois par jour.

4 mg : Prendre un comprimé de 4 mg par voie orale une fois par jour.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de BALVERSA®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si l'heure à laquelle vous prenez habituellement BALVERSA® est passée, prenez-le dès que vous vous en rendez compte si c'est le jour même. Prenez la dose suivante comme prévu le lendemain à l'heure habituelle.
- Si vous manquez une dose, NE PRENEZ PAS une dose double le lendemain pour compenser la dose non prise. Attendez l'heure de la prise suivante et prenez la dose normale à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BALVERSA®?

Lorsque vous prenez BALVERSA®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Ces effets secondaires peuvent inclure :

- diminution de l'appétit
- plaies dans la bouche
- diarrhée
- constipation
- nausée
- vomissements
- douleur à l'estomac (abdominale)
- bouche sèche
- peau sèche

- perte de cheveux
- sécheresse nasale
- sécheresse vaginale
- sensation de fatigue
- sensation de faiblesse
- fièvre
- douleur musculaire
- altération du goût
- perte de poids
- mal de gorge

BALVERSA® peut être responsable d'examen sanguins anormaux y compris des examens sanguins évaluant le fonctionnement du foie et des reins. BALVERSA® peut également modifier le taux de phosphate dans le sang. Votre professionnel de la santé vous fera faire des examens sanguins :

- avant de commencer le traitement par BALVERSA®,
- environ deux semaines après le début du traitement, et
- une fois par mois par la suite pendant le traitement par BALVERSA®.

Le médecin interprétera les résultats de ces examens et vous indiquera si ces résultats sont anormaux. Le médecin pourrait vous demander d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement par BALVERSA®. Il pourrait également ajuster votre dose. Si le taux de phosphate dans votre sang augmente, le médecin pourrait vous donner des médicaments pour atténuer cet effet secondaire.

BALVERSA® peut provoquer des problèmes aux yeux. Votre professionnel de la santé vous enverra voir un spécialiste des yeux pour examiner vos yeux et assurer un suivi oculaire :

- avant de commencer le traitement par BALVERSA®, et
- si vous présentez des problèmes aux yeux ou de vue pendant le traitement par BALVERSA®.

Votre professionnel de la santé vérifiera vos yeux chaque mois pour dépister tout problème de vue en utilisant un test de grille d'Amsler. Il peut également vous donner des instructions sur l'utilisation de la grille. Vous pourrez ainsi tester votre vue à la maison entre les visites. Le médecin pourrait vous demander d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement par BALVERSA®. Il pourrait également ajuster votre dose pour atténuer cet effet secondaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes touchant les ongles et la peau : ongles qui se détachent du lit de l'ongle, infection de la peau autour de l'ongle, mauvaise formation des ongles, changement de couleur des ongles.		✓	
Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) : enflure, peau qui pèle ou sensibilité, en particulier sur les mains ou les pieds.		✓	
Problèmes aux yeux (troubles de la vue) : sécheresse des yeux, inflammation des yeux, yeux qui coulent, troubles de la rétine (partie interne de l'œil).		✓	
Infection urinaire : sensation de brûlure lorsque vous urinez.		✓	
Hématurie : sang dans l'urine.		✓	
Anémie (taux faible de globules rouges) : sensation de fatigue, teint pâle et impression de sentir son cœur qui bat.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes touchant les ongles et la peau : ongles douloureux, démangeaisons, gerçures de la peau, ongles striés, ongles cassants, épaissement de la peau, peau écaillée, excroissance ou apparence anormale de la peau, peau très sèche, saignement sous l'ongle, amincissement de la peau, réaction cutanée, inconfort aux ongles.		✓	
Eczéma : éruption cutanée avec démangeaisons.		✓	
Eczéma nummulaire : éruption cutanée en plaques rondes qui démangent.		✓	
Problèmes aux yeux (troubles de la vue) : vue brouillée, inflammation de la cornée (partie avant de l'œil), perte de la vue (détachement de la rétine), enflure de la rétine, maladie de la rétine, ulcères de la cornée (partie avant de l'œil), substance gélatineuse se séparant de la rétine.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez BALVERSA® à température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- **NE JETEZ PAS** les médicaments avec les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien comment jeter de manière appropriée et sécuritaire les comprimés BALVERSA® périmés ou non utilisés. Ces mesures aident à protéger l'environnement.
- **Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

Pour en savoir plus sur BALVERSA® :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant à Janssen Inc. au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Marques de commerce utilisées sous licence.
Sous licence d'Astex Therapeutics Limited.
Dernière révision : 5 avril 2023