

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

PrBALVERSA®
comprimés d'erdaftinib
comprimés à 3 mg, à 4 mg et à 5 mg, voie orale
Inhibiteur de protéine kinase

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

© Johnson & Johnson et ses filiales 2024
Marques de commerce utilisées sous licence.

Numéro de contrôle : 282212

Date de l'autorisation initiale :
25 octobre 2019

Date de révision :
20 novembre 2024

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2024-09
1 INDICATIONS, 1.2 Gériatrie	2024-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2024-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées	2024-09
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	2024-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif	2024-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire	2024-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle	2024-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2024-09

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	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11

7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1	Populations particulières	15
7.1.1	Femmes enceintes	15
7.1.2	Femmes qui allaitent	15
7.1.3	Enfants et adolescents	16
7.1.4	Personnes âgées	16
8	EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	17
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	19
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
14	ÉTUDES CLINIQUES	29
14.1	Études cliniques par indication.....	29
	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant certaines altérations du FGFR3	29
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		39

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 (CU) non résecable localement avancé ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 (récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 3) sensibles au traitement, et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement, y compris au cours des 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant.

BALVERSA® ne doit pas être utilisé pour le traitement de patients qui sont admissibles à un traitement par un inhibiteur du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou par un inhibiteur du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1), et qui n'ont pas reçu de tels traitements au préalable (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 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans le cadre d'études cliniques portant sur BALVERSA®, l'incidence des effets indésirables ayant nécessité une interruption ou l'abandon du traitement a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez ceux de moins de 65 ans. Aucune différence globale en matière 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 FGFR3 d'une altération génétique sensible 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Ajustement de la dose](#)).

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 9,0 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.

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**). Chez les patients présentant des concentrations élevées de phosphate ($\geq 7,0$ mg/dL), 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).

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	

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
< 6,99 mg/dL (< 2,24 mmol/L)	Poursuivre l'administration de BALVERSA® à la dose actuelle.
7,00 à 8,99 mg/dL (2,25 à 2,90 mmol/L)	Poursuivre le traitement par BALVERSA®. Instaurer un traitement par un chélateur de phosphate à prendre avec des aliments jusqu'à ce que le taux de phosphate soit inférieur à 7,00 mg/dL. On doit réduire la dose lorsque le taux de phosphate sérique demeure à 7,00 mg/dL ou plus sur une période de 2 mois ou lorsque le tableau clinique le justifie.
9,00 à 10,00 mg/dL (2,91 à 3,20 mmol/L)	Interrompre le traitement par BALVERSA® jusqu'à ce que le taux de phosphate sérique soit inférieur ou égal à 7,00 mg/dL (mesures hebdomadaires recommandées). Instaurer un traitement par un chélateur de phosphate à prendre avec des aliments jusqu'à ce que le taux de phosphate soit inférieur à 7,00 mg/dL. Reprendre le traitement à la même dose. On doit réduire la dose lorsque le taux de phosphate sérique demeure à 9,00 mg/dL ou plus sur une période de 1 mois ou lorsque le tableau clinique le justifie.
> 10,0 mg/dL (> 3,2 mmol/L)	Interrompre le traitement par BALVERSA® jusqu'à ce que le taux de phosphate sérique soit inférieur à 7,00 mg/dL (mesures hebdomadaires recommandées). Reprendre le traitement à la première dose réduite. Si un taux de phosphate sérique égal ou supérieur à 10 mg/dL persiste durant plus de 2 semaines, le traitement par BALVERSA® doit être abandonné définitivement. Il faut une prise en charge médicale des symptômes en fonction de l'état clinique du patient.
Altération significative de la fonction rénale initiale ou hypocalcémie de grade 3 liée à une hyperphosphatémie	Le traitement par BALVERSA® doit être abandonné définitivement.

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

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). 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](#) (voir [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, 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 ait 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 de toxicité oculaire n'est observé à l'EO, 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), 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.</p> <p>À la reprise du traitement par BALVERSA®, continuer de surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 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 ait un EO.</p> <p>Reprendre l'administration de BALVERSA® à une dose réduite de 1 palier posologique une fois que les signes et symptômes ont disparu.</p> <p>Si l'EO révèle une kératite ou une anomalie rétinienne (p. ex. RSC), 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. À la reprise du traitement par BALVERSA®, continuer de surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois.</p>
<p>Grade 3 : Sévère ou significatif</p>	<p>Interrompre immédiatement l'administration de BALVERSA® jusqu'à la résolution du trouble.</p>

Grades de sévérité	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
sur le plan médical, sans toutefois constituer un danger immédiat pour la vue; limitant les AVQ essentielles à l'autonomie.	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. En cas de récurrence, envisager l'arrêt définitif du traitement par BALVERSA®.
Grade 4 : Conséquences mettant la vue en danger; cécité (20/200 ou pire).	Arrêter définitivement le traitement par BALVERSA®. Surveiller jusqu'à la résolution complète ou la stabilisation.

^a RSC : rétinopathie séreuse centrale

Ajustement de la dose en cas d'effets indésirables autres

En cas de trouble unguéal, de sécheresse ou de toxicité cutanée, de mucite buccale ou de bouche sèche, suivre les directives d'ajustement de la dose présentées au [Tableau 4](#).

Tableau 4 : Ajustements de la dose recommandés en cas de trouble unguéal, de sécheresse ou de toxicité cutanée, de mucite buccale ou de bouche sèche avec l'utilisation de BALVERSA®

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
Trouble unguéal	Grade 1	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
	Grade 2	Envisager d'interrompre l'administration de BALVERSA® en réévaluant 1 à 2 semaines plus tard. Si c'est la première survenue et que le trouble régresse à un grade ≤ 1 ou en cas de retour à la situation initiale en moins de 2 semaines, reprendre le traitement à la même dose. Si c'est un effet récurrent ou s'il faut plus de 2 semaines pour qu'il régresse à un grade ≤ 1 ou qu'il retourne à la situation initiale, reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier posologique.
	Grade 3	Interrompre l'administration de BALVERSA®, en réévaluant 1 à 2 semaines plus tard. Lorsque la sévérité diminue à un grade ≤ 1 ou revient à son niveau initial, reprendre l'administration à une dose réduite d'un palier posologique.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BALVERSA®.

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
Sécheresse cutanée et toxicité cutanée	Grade 1	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
	Grade 2	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
	Grade 3	Interrompre l'administration de BALVERSA® (pendant une période maximale de 28 jours) tout en réévaluant l'état clinique toutes les semaines. Lorsque la sévérité diminue à un grade ≤ 1 ou revient à son niveau initial, reprendre l'administration à une dose réduite d'un palier posologique.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BALVERSA®.
Mucite buccale	Grade 1	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
	Grade 2	Envisager d'interrompre l'administration de BALVERSA® si le patient présente d'autres effets indésirables concomitants de grade 2 liés au médicament. Interrompre le traitement par BALVERSA® si les symptômes étaient déjà pris en charge depuis plus d'une semaine. Si l'administration de BALVERSA® est interrompue, réévaluer 1 à 2 semaines plus tard. Si c'est la première survenue de la toxicité et que celle-ci régresse à un grade ≤ 1 ou en cas de retour à la situation initiale, reprendre le traitement à la même dose. Si c'est un effet récurrent ou s'il faut plus de 2 semaines pour qu'il régresse à un grade ≤ 1 ou qu'il revienne à la situation initiale, reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier posologique.
	Grade 3	Interrompre l'administration de BALVERSA® en réévaluant l'état clinique 1 à 2 semaines plus tard. Lorsque la sévérité diminue à un grade ≤ 1 ou revient à son niveau initial, reprendre l'administration à une dose réduite d'un palier posologique.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BALVERSA®.
Bouche sèche	Grade 1	Poursuivre l'administration à la dose actuelle.
	Grade 2	Poursuivre l'administration de BALVERSA® à la dose actuelle.

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable	Mesures à prendre concernant la dose de BALVERSA®
	Grade 3	Interrompre l'administration de BALVERSA® (pendant une période maximale de 28 jours) tout en réévaluant l'état clinique sur une base hebdomadaire. Lorsque la sévérité diminue à un grade ≤ 1 ou revient à son niveau initial, reprendre l'administration à une dose réduite d'un palier posologique.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BALVERSA®.

Pour tous les autres effets indésirables, suivre les directives d'ajustement de la dose présentées au [Tableau 5](#).

Tableau 5 : 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	Arrêter 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 unguéaux et les mucites buccales de grade 2, envisager d'interrompre le traitement par BALVERSA®. Suivre les directives d'ajustement de la dose présentées au [Tableau 4](#).

Enfants et adolescents (< 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'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Dans le cadre d'études cliniques portant sur BALVERSA®, l'incidence des effets indésirables ayant nécessité une interruption ou l'abandon du traitement a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez ceux de moins de 65 ans; cependant, 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](#)). Les

données pharmacocinétiques sont limitées pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère; par conséquent, la prudence est de mise chez ces patients.

Insuffisance hépatique : 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 aliments, à environ la même heure chaque jour (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose oubliée

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 6 : 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 FGFR3 d'une altération sensible au traitement. Les patients inscrits dans l'étude BLC3001 ont eu confirmation d'au moins une des altérations génétiques suivantes dans les tissus tumoraux :

- Mutations : FGFR3-S249C, FGFR3-Y373C, FGFR3-R248C, FGFR3-G370C
- Fusions : FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1

(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.

Systeme endocrinien et métabolisme

Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous

BALVERSA® peut causer une hyperphosphatémie qui a été signalée comme entraînant une minéralisation des tissus mous, une calcinose cutanée, une calciphylaxie non urémique et une calcification vasculaire. Les augmentations des taux de phosphate sont un effet pharmacodynamique de BALVERSA® (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie](#)). L'hyperphosphatémie a été signalée comme événement indésirable chez 79 % des patients, et une calcification vasculaire a été observée chez 0,3 % des patients traités par BALVERSA®. Le délai médian avant la survenue d'un événement d'hyperphosphatémie (tous grades confondus) était de 16 jours (intervalle : 6 à 449 jours) après l'instauration du traitement par BALVERSA®. 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 10 % des patients, une réduction de dose chez 5,2 % des patients, et 24 % 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, Ajustement de la dose](#) et [4.4 Administration](#)).

Appareil digestif

Stomatite

La stomatite a été rapportée par 53 % des patients traités par BALVERSA®; des événements de grade 3 ont été rapportés par 11 % des patients. Des interruptions et réductions de dose ont été signalées respectivement chez 19 % 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, Ajustement de la dose](#) 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, Ajustement de la dose](#) et [4.4 Administration](#)).

Surveillance oculaire

Avant d'instaurer un traitement par BALVERSA®, il faut effectuer un examen ophtalmologique initial. Effectuer ensuite un examen ophtalmologique tous les mois durant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois par la suite, et en urgence, à tout moment, en cas

d'apparition de symptômes visuels. L'examen ophtalmologique doit comprendre une mesure de l'acuité visuelle, un examen avec lampe à fente, une ophtalmoscopie et une TCO. En cas d'effets indésirables de nature oculaire, suivre les directives de prises en charge présentées au [Tableau 3](#) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Ajustement de la dose](#) 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

Des troubles oculaires, y compris rétinopathie séreuse centrale (RSC) (terme regroupant le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine [DEPR]) entraînant une altération du champ visuel, ont été rapportés chez les patients recevant BALVERSA®.

Une RSC a été signalée chez 22 % des patients traités par BALVERSA®, avec un délai médian de survenue de 45 jours. Des cas de RSC de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 2,3 % des patients. À la date limite de collecte des données, la RSC s'était résorbée chez 65 patients sur 103 (63 %), alors qu'elle ne l'était pas chez les 38 (37 %) autres patients. Les événements de RSC le plus souvent signalés chez les patients traités par BALVERSA® ont été la chorioretinopathie (6 %), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (5 %), le décollement de la rétine (3 %), la rétinopathie (2 %) et la présence de liquide sous-rétinien (2 %). 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 12 % des patients. Le traitement par BALVERSA® a été abandonné en raison d'une RSC chez 3 % des patients, principalement en raison du décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (1,7 %).

Des troubles oculaires autres qu'une RSC ont été signalés chez 43 % des patients traités par BALVERSA®. Les cas le plus fréquemment signalés étaient la sécheresse oculaire et la vision trouble. Les troubles oculaires ont entraîné des réductions de dose chez 7,5 % des patients traités par BALVERSA®, des interruptions de traitement chez 9,2 % et l'abandon du traitement chez 2,1 %. Le délai médian avant la première survenue des troubles oculaires était de 49 jours. Des symptômes de sécheresse oculaire sont survenus chez 17 % des patients pendant le traitement par BALVERSA®. Tous les patients doivent recevoir des émoullissants oculaires en prophylaxie contre la sécheresse oculaire au besoin.

Effectuer un examen ophtalmologique tous les mois durant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois par la suite, et en urgence, à tout moment, en cas d'apparition de symptômes visuels. L'examen ophtalmologique doit comprendre une mesure de l'acuité visuelle, un examen avec lampe à fente, une ophtalmoscopie et une TCO.

Interrompre le traitement par BALVERSA® en cas de RSC et l'abandonner définitivement si celle-ci ne se résorbe pas dans les 4 semaines ou si la sévérité de cette RSC est de grade 4. Pour les effets indésirables de nature oculaire, suivre les directives de prise en charge décrites dans le [Tableau 3](#) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Ajustement de la dose](#), [4.4 Administration](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Surveillance et examens de laboratoire**).

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 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 et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les enfants et adolescents, 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 le cadre d'études cliniques portant sur BALVERSA[®], l'incidence des effets indésirables ayant nécessité une interruption ou l'abandon du traitement a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez ceux de moins de 65 ans. Dans l'étude BLC3001, l'incidence des abandons de traitement par BALVERSA[®] en raison des événements indésirables était de 8,5 % (5/59) chez les patients de moins de 65 ans, de 12 % (6/50) chez les patients de 65 ans à moins de 75 ans et de 31 % (8/26) chez les patients de 75 ans et plus.

Aucune différence globale en matière d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité repose sur des données groupées de 479 patients atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique présentant des altérations génétiques du FGFR, qui ont été traités par BALVERSA[®] à la dose recommandée (8 à 9 mg par jour) dans le cadre d'études cliniques, avec une durée médiane de traitement de 4,8 mois (intervalle : 0,1 à 43 mois). Les événements indésirables survenus en cours de traitement (EIST) le plus souvent rapportés (≥ 20 %) ont été les suivants : hyperphosphatémie, diarrhée, stomatite, bouche sèche, diminution de l'appétit, anémie, constipation, sécheresse cutanée, dysgueusie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie, asthénie, augmentation de l'ALT, onycholyse et fatigue. Des EIST graves ont eu lieu chez 43 % des patients, y compris des troubles oculaires chez 5 % des patients. Les autres EIST graves (≥ 2 %) survenus chez les patients traités par BALVERSA[®] comprenaient l'infection urinaire (3,8 %), l'hématurie (2,9 %), l'occlusion intestinale (2,5 %) et l'insuffisance rénale aiguë (2,3 %).

Des EIST de grade 3 et 4 ont été rapportés chez 67 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 et 4 les plus fréquents (≥ 2 %) ont été : stomatite, hyponatrémie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, anémie, onycholyse, asthénie, infection urinaire, diarrhée, hyperphosphatémie, diminution de l'appétit, dystrophie unguéale, hématurie, occlusion intestinale, augmentation des aminotransférases et fatigue.

Des interruptions et réductions de dose dues à des EIST ont eu lieu respectivement chez 72 % et 60 % des patients. La stomatite a été l'événement indésirable le plus fréquent qui a mené à une interruption (19 %) et à une réduction (15 %) de la dose, suivie par le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (10 % pour l'interruption et la réduction de la dose). Des EIST ayant mené à l'abandon du traitement sont survenus chez 19 % des patients. Le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (1,7 %) a été l'événement indésirable le plus fréquent ayant mené à l'abandon du traitement.

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 la cohorte 1 de l'étude BLC3001. Il s'agissait d'une étude de phase III portant sur des patients qui étaient atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement, et dont la maladie avait progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs, avec au moins 1 de ces traitements antérieurs étant un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1. Les patients ont été traités soit par BALVERSA® (8 mg par voie orale une fois par jour, avec augmentation individualisée à 9 mg), soit par une chimiothérapie (docétaxel à 75 mg/m² une fois toutes les 3 semaines ou vinflunine à 320 mg/m² une fois toutes les 3 semaines). La durée médiane du traitement chez les patients recevant BALVERSA® était de 4,9 mois (intervalle : 0,2 à 39 mois).

Le [Tableau 7](#) présente les EIST signalés chez au moins 10 % des patients traités par BALVERSA® à 8 ou 9 mg une fois par jour comparativement à la chimiothérapie dans la cohorte 1 de l'étude BLC3001.

Tableau 7 : Effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés chez au moins 10 % des patients traités par BALVERSA® dans la cohorte 1 de l'étude BLC3001

Classe de système-organe Terme préférentiel	Erdafitinib (n = 135)		Chimiothérapie (n = 112)	
	Tous grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	26	7	32	8
Affections oculaires				
Sécheresse oculaire ^a	25	0,7	3,6	0
Rétinopathie séreuse centrale ^b	18	2,2	0	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée ^c	63	3	17	2,7
Stomatite ^d	56	10	18	1,8
Bouche sèche	39	0	3,6	0
Constipation	27	0	28	1,8
Nausées	15	1,5	24	1,8

Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^e	29	1,5	42	7
Pyrexie	15	0,7	13	1,8
Infections et infestations				
Infection urinaire	11	4,4	7	2,7
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	27	3	3,6	0,9
Perte pondérale	22	2,2	2,7	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	22	2,2	2,7	0
Augmentation de la créatininémie	14	0	6	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	10	2,2	3,6	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperphosphatémie	80	5	0	0
Diminution de l'appétit	27	3	21	2,7
Hyponatrémie	12	7	3,6	1,8
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	10	1,5	8	0,9
Affections du système nerveux				
Dysgueusie ^f	30	0,7	7	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Hématurie	12	2,2	9	1,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	13	0	2,7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Troubles unguéaux ^g	70	12	5	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	30	10	0,9	0
Sécheresse cutanée ^h	27	1,5	6	0
Alopécie	25	0,7	24	0
Remarque : Les sujets sont comptabilisés seulement une fois pour chaque événement donné, quel que soit le nombre de fois que survient l'événement chez chacun d'eux. Les événements indésirables sont codés selon la version 24.1 de MedDRA.				
^a comprend : sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale et xérophtalmie				

- ^b comprend : épanchement choroïdien, chorioretinite, chorioretinopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, décollement maculaire, maculopathie, décollement de la rétine, exploration fonctionnelle rétinienne anormale, œdème rétinien, épaissement rétinien, rétinopathie, décollement rétinien séreux, rétinopathie séreuse, liquide sous-rétinien et décollement du vitré
- ^c comprend : colite, colite microscopique, diarrhée, diarrhée hémorragique, entérite, entérocolite et selles fréquentes
- ^d comprend : chéilite angulaire, stomatite aphteuse, ulcère aphteux, chéilite, érosion gingivale, douleur gingivale, gingivite, ulcération gingivale, glossite, glossodynie, ulcération buccale, hyperémie des muqueuses, inflammation des muqueuses, bulles buccales, érythème de la muqueuse buccale, douleur buccale, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, pharyngite, stomatite, gêne linguale et ulcération linguale
- ^e comprend : fatigue et asthénie
- ^f comprend : dysgueusie et agueusie
- ^g comprend : onycholyse, onychomadèse, altération de la couleur unguéale, trouble unguéal, dystrophie unguéale, périonyxis, striures unguéales, infection unguéale, toxicité pour les ongles, onychalgie, onychoclasie, gêne unguéale et lésion de l'ongle
- ^h comprend : sécheresse cutanée, xérose et xérodermie

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants sont ceux qui ont été signalés chez moins de 10 % des patients traités par BALVERSA®.

Affections oculaires : conjonctivite, kératite, kératite ulcéreuse

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale

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

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : sécheresse nasale

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : saignement du lit de l'ongle, prurit, fissures cutanées, hyperkératose, exfoliation cutanée, eczéma, lésion cutanée, toxicité cutanée, érythème palmaire, atrophie cutanée

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le [Tableau 8](#) présente les résultats de laboratoire anormaux observés chez au moins 10 % (tous grades confondus) des sujets de la cohorte 1 de l'étude BLC3001 qui ont reçu au moins une dose de BALVERSA®.

Tableau 8 : Résultats de laboratoire anormaux signalés chez au moins 10 % (tous grades confondus) des patients traités par BALVERSA® dans la cohorte 1 de l'étude BLC3001

	Erdafitinib ^a		Chimiothérapie ^b	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Résultats de laboratoire anormaux				
Biochimie				
Augmentation du phosphate	76	5	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline	54	4,7	29	1
Augmentation de l'alanine aminotransférase	46	3,8	15	1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	44	3,1	13	0
Diminution du sodium	44	16	25	6
Augmentation de la créatinine	43	1,5	17	0
Diminution du phosphate	34	8	25	3,6
Diminution de l'albumine	29	0	33	6
Augmentation du calcium (corrigée)	27	8	9	0
Augmentation du potassium	24	0	21	0
Diminution du magnésium	24	0	17	0
Hématologie				
Diminution du taux d'hémoglobine	50	12	57	12
Diminution du nombre de globules blancs	26	0	40	20
Diminution de la numération plaquettaire	17	1,5	18	1
Diminution du nombre de neutrophiles	16	0,8	40	26
^a Le dénominateur utilisé dans le calcul du taux variait de 52 à 131 en fonction du nombre de patients pour lesquels la valeur initiale et au moins une valeur après le traitement étaient connues. ^b Le dénominateur utilisé dans le calcul du taux variait de 11 à 102 en fonction du nombre de patients pour lesquels la valeur initiale et au moins une valeur après le traitement étaient connues.				
Remarque : Les grades sont déterminés d'après la version 4.03 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).				

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 CYP3A4 / CYP2C9

L'administration concomitante de carbamazépine, qui est à la fois un inducteur puissant du CYP3A4 et un faible inducteur du CYP2C9, diminue l'exposition à l'erdafitinib. Il faut éviter l'administration concomitante de BALVERSA® et d'agents qui sont à la fois des inducteurs du CYP2C9 et des inducteurs puissants du CYP3A4.

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. L'erdafitinib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le midazolam (un substrat sensible du CYP3A4). 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'a pas d'effet cliniquement significatif sur la metformine (un substrat sensible de l'OCT2). 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 9](#) 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 9 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom du médicament	Source des données	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 % (100 à 147) • Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_{∞} était de 148 % (120 à 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 5 (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique , Ajustement de la dose 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 % (87 à 127) • Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_{∞} était de 134 % (109 à 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 des données	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)	T	↓ de l'exposition à l'erdafitinib Peut entraîner une diminution de l'activité	Éviter la coadministration de BALVERSA® et d'agents qui sont à la fois des inducteurs du CYP2C9 et des inducteurs puissants du CYP3A4. Si BALVERSA® est administré avec un inducteur 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.
Carbamazépine (inducteur puissant du CYP3A4 et faible inducteur du CYP2C9)	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 78 % (73 à 83) • Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_∞ était de 45 % (40 à 52) Peut entraîner une diminution de l'activité	
Effet de l'erdafitinib sur des substrats du CYP3A4 tels que :			
Midazolam	EC	Pas d'effet cliniquement significatif <ul style="list-style-type: none"> • Le ratio moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 86 % (74 à 101) • Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_∞ était de 82 % (71 à 95) 	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lors d'une coadministration de BALVERSA®.

Nom du médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet de l'erdafitinib sur des substrats de l'OCT2 tels que :			
Metformine	EC	Pas d'effet cliniquement significatif <ul style="list-style-type: none"> Le ratio moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 109 % (90 à 131) Le ratio moyen (IC à 90 %) de l'ASC_∞ était de 114 % (93 à 139) 	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lors d'une coadministration de BALVERSA®.
Effet de l'erdafitinib sur des substrats de la Glycoprotéine P (P-gp) tels que :			
Digoxine	T	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 = étude clinique; T = 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 notable 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 7 et 9 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 10 : 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 uniquequotidiennes 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 univoquotidienne 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 99,7 % 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 92 ans), du sexe, de l'origine ethnique (sujets d'origine blanche, hispanique ou asiatique), du poids corporel (de 36 à 166 kg), de la fonction rénale (insuffisance rénale légère ou modérée) et de la fonction hépatique (insuffisance hépatique légère ou modérée).

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

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

- **Personnes âgées (\geq 65 ans)**

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge a été défini comme une covariable significative de la clairance de l'erdafitinib. Par rapport à sa valeur chez les moins de 65 ans,

la clairance de l'erdafitinib a été inférieure de 15 % dans le groupe des 65 à 75 ans, et inférieure de 21 % dans le groupe des plus de 75 ans. Cette diminution de la clairance avec l'augmentation de l'âge n'a pas entraîné d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'erdafitinib.

- **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 : 58,5 %). Les sujets hispaniques représentaient 4,3 % et les sujets asiatiques, 25,6 % de la population à l'étude. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'origine ethnique/ethnicité (blanche, hispanique, asiatique) et les paramètres pharmacocinétiques de l'erdafitinib.

- **Insuffisance hépatique**

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 5](#) (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). Les données relatives aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. 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 5](#) (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'erdaftinib n'a été observée en fonction du poids corporel (intervalle : 36 à 166 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 DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

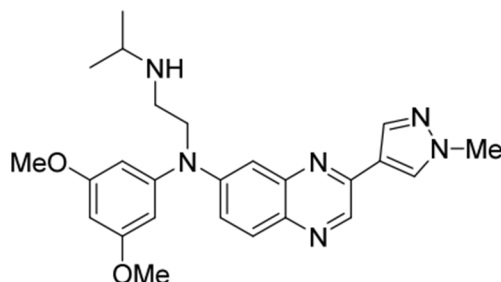
Substance pharmaceutique

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 milieux 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 du FGFR3

L'efficacité de BALVERSA® a été évaluée dans la cohorte 1 de l'étude BLC3001, une étude multicentrique de phase III menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire auprès de patients atteints d'un cancer urothélial avancé présentant certaines altérations génétiques du FGFR. Les patients dont la maladie avait progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs, dont au moins 1 traitement comprenait un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1, ont été répartis au hasard, selon un rapport 1:1, pour recevoir BALVERSA® ou une chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine). Les patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et dont la maladie a progressé au cours des 12 mois qui ont suivi la dernière dose étaient considérés comme ayant reçu un traitement systémique dans le cadre d'une maladie métastatique ([Tableau 11](#)).

L'efficacité à l'appui de BALVERSA® a été évaluée dans l'étude BLC2001, une étude multicentrique de phase II menée auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après au moins une chimiothérapie antérieure ([Tableau 11](#)).

Tableau 11 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques menées auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
BLC3001 (cohorte 1)	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire (1:1), mode ouvert, contrôlée par agent actif menée auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial avancé présentant certaines altérations du FGFR	<u>BALVERSA®</u> : 8 mg par voie orale une fois par jour, avec augmentation individualisée à 9 mg par voie orale une fois par jour	136	66 (32 à 85)	H : 71 % F : 29 %
		<u>Chimiothérapie</u> : docétaxel à 75 mg/m ² une fois toutes les 3 semaines <i>ou</i> vinflunine à 320 mg/m ² une fois toutes les 3 semaines	130	69 (35 à 86)	H : 72 % F : 28 %
BLC2001	Étude de phase II, multicentrique menée auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant certaines altérations du FGFR	<u>BALVERSA®</u> : 8 mg par voie orale une fois par jour, avec augmentation individualisée à 9 mg par voie orale une fois par jour	87	67 (36 à 87)	H : 79 % F : 21 %

Cohorte 1 de l'étude BLC3001

Au total, 266 patients ayant antérieurement été traités par un agent anti-PD-(L)1 ont été répartis au hasard pour recevoir de l'erdafitinib ou une chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine). La répartition aléatoire a été stratifiée selon la région (Amérique du Nord, Europe ou reste du monde), l'indice fonctionnel de l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 ou 1 vs 2) et

la présence ou l'absence de métastases viscérales ou osseuses. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement, la décision de l'investigateur de cesser le traitement ou la fin de l'étude, selon la première de ces éventualités.

Des altérations génétiques du FGFR3 ont été identifiées chez 74 % des patients par un test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) réalisé au laboratoire central et chez 25 % des patients par un séquençage de nouvelle génération (NGS) réalisé localement. Deux sujets (1 %) ne présentaient aucune altération du FGFR.

Quatre-vingt-un pour cent des patients présentaient des mutations du FGFR3, 17 % présentaient des fusions du FGFR3 et 2 % présentaient à la fois des mutations et des fusions du FGFR3. Aucun patient ne présentait d'altération du FGFR2.

Le [Tableau 12](#) ci-dessous résume les principales données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie.

Tableau 12 : Principales données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie – étude BLC3001 : cohorte 1

Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie	BALVERSA®	Chimiothérapie
N	136	130
Âge (ans)		
Moyenne	65	68
Médiane (intervalle)	66 (32 à 85)	69 (35 à 86)
< 65	59 (43,4 %)	45 (34,6 %)
≥ 65	77 (56,6 %)	85 (65,4 %)
Sexe		
Femmes	40 (29,4 %)	36 (27,7 %)
Hommes	96 (70,6 %)	94 (72,3 %)
Type histologique		
Carcinome à cellules transitionnelles	128 (94,1 %)	124 (95,4 %)
Carcinome à cellules transitionnelles avec composantes mineures (< 50 % globalement) d'histologie variable	8 (5,9 %)	6 (4,6 %)
Siège de la tumeur primaire		
Voies supérieures (pelvis rénal, uretère)	41 (30,1 %)	48 (36,9 %)
Voies inférieures (vessie,	95 (69,9 %)	82 (63,1 %)

Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie	BALVERSA®	Chimiothérapie
urètre, prostate)		
ECOG		
0	63 (46,3 %)	51 (39,2 %)
1	61 (44,9 %)	66 (50,8 %)
2	12 (8,8 %)	13 (10,0 %)
Traitement anti-PD-(L)1 antérieur		
Pembrolizumab	47 (34,6 %)	47 (36,2 %)
Avélumab	31 (22,8 %)	28 (21,5 %)
Atézolizumab	26 (19,1 %)	26 (20,0 %)
Chimiothérapie antérieure		
Traitement à base de sels de platine	122 (89,7 %)	111 (85,4 %)
Aucun traitement à base sels de platine	1 (0,7 %)	3 (2,3 %)

Le principal critère d'efficacité était la survie globale (SG). Les investigateurs ont évalué la réponse radiographique selon les critères RECIST (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides, version 1.1). La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) ont été inclus comme critères d'efficacité secondaires.

Le principal critère d'efficacité repose sur les données de 136 patients qui ont reçu BALVERSA® à raison de 8 à 9 mg par jour dans la cohorte 1 de l'étude BLC3001. Une amélioration statistiquement significative de la SG a été démontrée chez les patients traités par BALVERSA®, comparativement à la chimiothérapie (HR = 0,64; IC à 95 % : 0,47 à 0,88; valeur $p = 0,0050$). Des améliorations statistiquement significatives quant aux principaux critères d'évaluation secondaires, soit la SSP et le TRO, ont également été démontrées pour BALVERSA® comparativement à la chimiothérapie.

Le [Tableau 13](#) résume les résultats d'efficacité.

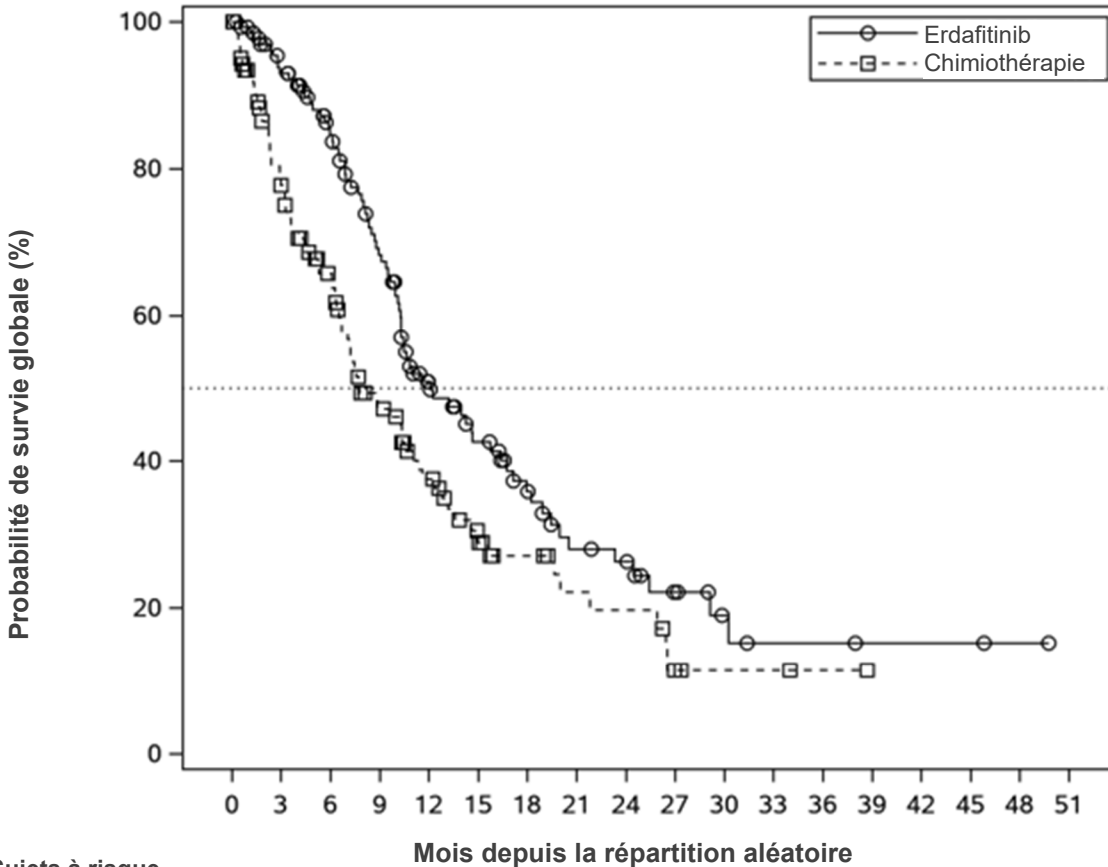
Tableau 13 : Résultats d'efficacité dans la cohorte 1 de l'étude BLC3001

	Erdafitinib (n = 136)	Chimiothérapie (n = 130)
Survie globale (SG)		
Nombre d'événements (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	12,06 (10,28 à 16,36)	7,79 (6,54 à 11,07)
HR (IC à 95 %)	0,64 (0,47 à 0,88)	
Valeur p	0,0050	

	Erdafitinib (n = 136)	Chimiothérapie (n = 130)
Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'événements (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,55 (4,40 à 5,65)	2,73 (1,81 à 3,68)
HR (IC à 95 %)	0,58 (0,44 à 0,78) 0,0002	
Valeur <i>p</i>		
Taux de réponse objective (TRO) confirmé		
TRO (IC à 95 %)	35,3 % (27,3 à 43,9)	8,5 % (4,3 à 14,6)
Valeur <i>p</i>	< 0,001	
Réponse complète, RC (%)	7 (5,1 %)	1 (0,8 %)
Réponse partielle, RP (%)	41 (30,1 %)	10 (7,7 %)

Toutes les valeurs *p* présentées sont bilatérales.

La [Figure 1](#) présente la courbe de Kaplan-Meier de la SG pour les deux groupes de traitement.



Sujets à risque

Erdafitinib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Chimiothérapie	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, cohorte 1 de l'étude BLC3001

Cohorte 2 de l'étude BLC3001

L'étude BLC3001 comportait une cohorte 2, qui comptait des patients dont la maladie avait progressé pendant ou après un traitement antérieur ne contenant pas d'agent anti-PD-(L)1. Dans la cohorte 2, un total de 351 patients ont été répartis au hasard pour recevoir BALVERSA® (8 mg, avec augmentation individualisée à 9 mg) ou du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines).

Selon l'analyse finale prédéfinie de la cohorte 2, le principal critère d'évaluation n'a pas été atteint pour la supériorité de BALVERSA® par rapport au pembrolizumab en ce qui concerne la SG. Chez les sujets atteints d'un cancer de la vessie non résécable localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une ligne de traitement systémique antérieur et n'ayant jamais été traités par un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1, le hazard ratio (HR) pour la SG était de 1,18 (IC à 95 % : 0,92 à 1,51; valeur $p = 0,18$), la médiane de 10,9 mois (IC à 95 % : 9,2 à 12,6) pour BALVERSA® par rapport à 11,1 mois (IC à 95 % : 9,7 à 13,6) pour le pembrolizumab.

Étude BLC2001

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 taux sériques de phosphate mesurés entre les jours 14 et 17 étaient inférieurs 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 14](#) ci-dessous présente le résumé des principales données démographiques des patients et des caractéristiques initiales de leur maladie.

Tableau 14 : 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 initiales 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 %)

Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie	BALVERSA®
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 lignes de traitements systémiques antérieurs*	
1	44 (50,6 %)
2	29 (33,3 %)
≥ 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 15](#) et le [Tableau 16](#).

Tableau 15 : Résultats d'efficacité dans l'étude BLC2001

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

Tableau 16 : 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 attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BALVERSA®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BALVERSA®** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on BALVERSA®?

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 ne peut pas être retiré par une intervention chirurgicale;
- s'est aggravé après un traitement avec au moins un autre agent; et
- présente des altérations de certains gènes appelés récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3).

Votre professionnel de la santé déterminera si vous êtes admissible au traitement par **BALVERSA®**.

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 médicinaux : 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® dans les cas suivants :

- 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 l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et 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;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie.

Autres mises en garde

- **Généralités**
 - Seul un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer peut utiliser ce médicament pour vous traiter.
 - Avant de vous prescrire BALVERSA[®], le professionnel de la santé fera un test. Ce test confirmera que votre maladie peut être traitée par ce médicament.
- **BALVERSA[®] peut causer :**
 - **des problèmes aux yeux**, qui sont fréquents et qui 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 tout 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.
 - **une augmentation du taux de phosphate dans le sang (hyperphosphatémie)**, qui est fréquente et qui peut être grave.
 - Adoptez une alimentation faible en phosphate. Demandez à votre professionnel de la santé 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.
 - Si le taux de phosphate dans votre sang devient élevé, il est possible que votre professionnel de la santé vous prescrive un autre médicament pour traiter cet effet secondaire.
- **Stomatite (plaies dans la bouche, inflammation de la bouche)**
La stomatite est fréquente avec BALVERSA[®].
- **Femmes**
 - **Grossesse et planification des naissances**
 - Si vous êtes en mesure de concevoir un enfant :
 - 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.

- Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant un traitement par BALVERSA®. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception appropriées à votre cas.
 - Il faut continuer à utiliser une méthode de contraception pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt de BALVERSA®.
- Si vous devenez enceinte pendant un traitement par BALVERSA®, informez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Si vous envisagez une grossesse après la prise de la dernière dose de BALVERSA®, demandez conseil à votre professionnel de la santé, car ce médicament peut rester dans votre corps après la prise de la dernière dose.
- **Allaitement**
 - 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 votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé.
- **Hommes**
 - **Grossesse et planification des naissances**
 - 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 professionnel de la santé de votre partenaire.
 - Une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant un traitement par BALVERSA®. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception appropriées à votre cas.
 - 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.
 - 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®.
- **Fertilité – information pour les femmes et les hommes**
BALVERSA® peut avoir un effet sur la fertilité. Discutez avec votre professionnel de la santé si cela vous pose un problème.
- **Enfants et adolescents**
BALVERSA® **N'EST PAS** recommandé chez les patients de moins de 18 ans.
- **Adultes (65 ans et plus)**
Vous pouvez être plus susceptible d'avoir des effets secondaires si vous êtes âgé de 65 ans et plus.
- **Examens et bilans**
Vous devrez rendre régulièrement visite à votre professionnel de la santé durant votre traitement par BALVERSA®. Lors de ces visites, votre professionnel de la santé :

- demandera des examens de sang pour surveiller votre taux de phosphate ainsi que le fonctionnement de votre foie et de vos reins. Ces examens seront effectués :

- 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®.

Si les résultats de vos examens sanguins sont anormaux, votre professionnel de la santé vous en informera.

- fera examiner vos yeux.
 - Votre professionnel de la santé vous enverra voir un spécialiste des yeux pour examiner et surveiller vos yeux. Cet examen sera effectué avant le début de votre traitement par BALVERSA® et si vous présentez des problèmes oculaires ou des troubles de la vision durant votre traitement.
 - Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé examinera lui aussi vos yeux une fois par mois à l'aide du test de grille d'Amsler. Il est possible qu'il vous explique le mode d'emploi de la grille afin que vous puissiez surveiller votre vision à la maison, entre vos visites.

- **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.

Comment utiliser BALVERSA®?

- Il faut prendre BALVERSA® exactement comme le professionnel de la santé vous l'a

- expliqué. Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Votre professionnel de la santé 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 à votre professionnel de la santé.
 - Prenez BALVERSA® avec ou sans aliments à environ la même heure chaque jour.
 - Si vous prenez de la digoxine, il est possible que votre professionnel de la santé 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.

Votre professionnel de la santé peut modifier la dose, arrêter le traitement temporairement ou même définitivement. Cela peut se produire :

- en raison des résultats de vos examens sanguins et oculaires;
- 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 vous oubliez de prendre une dose de BALVERSA®, prenez-la 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
- saignements de nez

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 , y compris : 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, douleur aux ongles, ongles cassants, striures sur les ongles, saignement du lit des ongles.		✓	
Problèmes touchant la peau , y compris : démangeaisons, éruption cutanée avec démangeaisons (eczéma), peau craquelée.		✓	
Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied) : gonflement, 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), vision trouble, perte de la vision.		✓	
Infection urinaire (infection touchant l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : sensation de brûlure lorsque vous urinez.		✓	
Hématurie : sang dans l'urine.		✓	
Anémie (taux faible de globules rouges) :		✓	

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	
sensation de fatigue, teint pâle et impression de sentir son cœur qui bat.			
FRÉQUENT			
Insuffisance rénale aiguë (baisse soudaine du fonctionnement des reins) : évacuation de l'urine moins fréquente, confusion, gonflement du visage et des mains, pieds ou chevilles enflés.		✓	
Occlusion intestinale (blocage des intestins) : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, constipation	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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).
- **Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

- **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.

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 : 20 novembre 2024