

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Balversa 3 mg, comprimés pelliculés
Balversa 4 mg, comprimés pelliculés
Balversa 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Balversa 3 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'erdafitinib.

Balversa 4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg d'erdafitinib.

Balversa 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'erdafitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé de 3 mg

Comprimé pelliculé jaune, de forme ronde et biconvexe, d'un diamètre de 7,6 mm, portant les inscriptions « 3 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Comprimé de 4 mg

Comprimé pelliculé orange, de forme ronde et biconvexe, d'un diamètre de 8,1 mm, portant les inscriptions « 4 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Comprimé de 5 mg

Comprimé pelliculé brun, de forme ronde et biconvexe, d'un diamètre de 8,6 mm, portant les inscriptions « 5 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Balversa est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et qui ont précédemment reçu au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Balversa doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Avant de prendre Balversa, le médecin doit avoir la confirmation d'une ou des altération(s) du gène FGFR3 sensible(s) au traitement (voir rubrique 5.1) déterminée(s) en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE et destiné à cet effet. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

La dose initiale recommandée de Balversa est de 8 mg par voie orale une fois par jour.

Cette dose doit être maintenue et le taux de phosphates sériques doit être évalué entre le 14^e et le 21^e jour après le début du traitement. Augmenter la dose à 9 mg une fois par jour si le taux de phosphates sériques est < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) et s'il n'y a pas de toxicité liée au médicament. Si le taux de phosphates sériques est égal ou supérieur à 9,0 mg/dl, suivre les modifications de la dose correspondantes dans le Tableau 2. Après le 21^e jour, le taux de phosphates sériques ne doit pas être utilisé pour orienter la décision d'augmenter la dose.

Si des vomissements surviennent à tout moment après la prise de Balversa, la dose suivante doit être prise le jour suivant.

Durée de traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de Balversa, elle peut être prise dès que possible. La dose quotidienne habituelle de Balversa doit être reprise le jour suivant. Des comprimés supplémentaires ne doivent être pris pour compenser la dose oubliée.

Réduction de dose et gestion des effets indésirables

Pour les paliers de réduction de la dose recommandée, voir les Tableaux 1 à 5.

Tableau 1 : Paliers de réduction de la dose de Balversa

Dose	1 ^{re} réduction de dose	2 ^e réduction de dose	3 ^e réduction de dose	4 ^e réduction de dose	5 ^e réduction de dose
9 mg → (par ex. trois comprimés de 3 mg)	8 mg (par ex. deux comprimés de 4 mg)	6 mg (deux comprimés de 3 mg)	5 mg (un comprimé de 5 mg)	4 mg (un comprimé de 4 mg)	Arrêt
8 mg → (par ex. deux comprimés de 4 mg)	6 mg (deux comprimés de 3 mg)	5 mg (un comprimé de 5 mg)	4 mg (un comprimé de 4 mg)	Arrêt	

Prise en charge de l'hyperphosphatémie

L'hyperphosphatémie est un effet pharmacodynamique attendu et transitoire des inhibiteurs du FGFR (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les concentrations de phosphates doivent être évaluées avant la première dose puis contrôlées tous les mois. En cas d'augmentation des concentrations de phosphates chez les patients traités par Balversa, les recommandations de modification de la dose présentées dans le Tableau 2 doivent être suivies. En cas d'élévation persistante des concentrations de phosphates, l'ajout d'un chélateur de phosphates non calcique (par exemple, le carbonate de sévélamer) doit être envisagé si nécessaire (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Modifications de la dose recommandée en fonction des concentrations de phosphates sériques lors de l'utilisation de Balversa après augmentation de la dose

Concentration de phosphates sériques	Gestion de la dose de Balversa
Pour les concentrations de phosphates $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), limiter l'apport de phosphates à 600-800 mg/jour.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Continuer le traitement par Balversa à la dose actuelle.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Continuer le traitement par Balversa. Initier la prise d'un chélateur de phosphates avec de la nourriture jusqu'à ce que le taux de phosphates soit < 7,00 mg/dl. Une réduction de la dose doit être mise en œuvre pour un taux de phosphates sériques stable $\geq 7,00$ mg/dl pendant une période de 2 mois ou en présence d'événements indésirables supplémentaires ou de troubles électrolytiques supplémentaires liés à une hyperphosphatémie prolongée.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Suspendre le traitement par Balversa jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7,00 mg/dl (un test hebdomadaire est recommandé). Initier la prise d'un chélateur de phosphates avec de la nourriture jusqu'à ce que le taux de phosphates soit < 7,00 mg/dl. Reprendre le traitement à la même dose (voir Tableau 1). Une réduction de la dose doit être mise en œuvre pour un taux de phosphates sériques stable $\geq 9,00$ mg/dl pendant une période d'un mois ou en présence d'événements indésirables supplémentaires ou de troubles électrolytiques supplémentaires liés à une hyperphosphatémie prolongée.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Suspendre le traitement par Balversa jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à < 7,00 mg/dl (un test hebdomadaire est recommandé). Reprendre le traitement au premier palier de dose inférieur (voir Tableau 1). Si le taux de phosphates sériques $\geq 10,00$ mg/dl est maintenu pendant > 2 semaines, le traitement par Balversa doit être arrêté définitivement. Prise en charge médicale des symptômes en fonction de la situation clinique (voir rubrique 4.4).
Altération significative de la fonction rénale par rapport aux valeurs initiales ou hypocalcémie de grade 3 due à une hyperphosphatémie.	Balversa doit être arrêté définitivement. Prise en charge médicale en fonction de la situation clinique.

Prise en charge des troubles oculaires

Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Recommandations pour la prise en charge des troubles oculaires liés à l'utilisation de Balversa

Grade de sévérité	Gestion de la dose de Balversa
Grade 1 Absence de symptômes ou symptômes légers, observations cliniques ou diagnostiques uniquement, anormalie au test de grille d'Amsler.	Solliciter un examen ophtalmologique (EO). Si l'EO ne peut être effectué dans les 7 jours, suspendre l'administration de Balversa jusqu'à ce que l'EO puisse être effectué. Si l'EO ne révèle aucun signe de toxicité oculaire, poursuivre l'administration de Balversa à la même dose. Si l'EO révèle une kératite ou une anomalie rétinienne (par ex. RSC ^a), suspendre l'administration de Balversa jusqu'à résolution. Si, d'après l'EO, ces signes sont réversibles en 4 semaines, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant. Lors de la reprise de Balversa, surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois et ensuite, en fonction de la situation clinique. S'il n'y a pas de récurrence, envisager de ré-augmenter la dose.
Grade 2 Modéré, limitant les activités de la vie quotidienne (AVQ) essentielles selon l'âge du patient	Suspendre immédiatement Balversa et solliciter un EO. En l'absence de signes de toxicité oculaire, reprendre le traitement par erdafitinib au palier de dose inférieur suivant dès la résolution. Si, d'après l'EO, ces signes sont résolus (résolution complète ou stabilisation et absence de symptômes) en 4 semaines, reprendre Balversa au palier de dose inférieur suivant. Lors de la reprise de Balversa, surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois et ensuite, en fonction de la situation clinique.
Grade 3 Sévère ou significatif sur le plan médical, sans constituer un danger immédiat pour la vue, limitant les AVQ essentielles à l'autonomie.	Suspendre immédiatement Balversa et solliciter un EO. Si, d'après l'EO, les signes sont résolus (résolution complète ou stabilisation et absence de symptômes) en 4 semaines, l'administration de Balversa peut être reprise à 2 paliers de dose inférieurs. Lors de la reprise de Balversa, surveiller les signes de récurrence toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant un mois et ensuite, en fonction de la situation clinique. En cas de récurrence, envisager l'arrêt définitif du traitement par Balversa.
Grade 4 Conséquences mettant la vue en danger, cécité (20/200 ou moins).	Arrêter définitivement le traitement par Balversa. Surveiller jusqu'à résolution complète ou stabilisation.

^a RSC : rétinopathie séreuse centrale, voir rubrique 4.4.

Atteintes unguéales, cutanées et des muqueuses

Des changements au niveau des ongles, de la peau et des muqueuses ont été observés avec Balversa. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Modifications recommandées de la dose en cas d'effets indésirables au niveau des ongles, de la peau et des muqueuses lors de l'utilisation de Balversa

Sévérité de l'effet indésirable	Balversa
<i>Trouble unguéal</i>	<i>Gestion de la dose de Balversa</i>
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Suspendre Balversa et réévaluer le patient dans 1 à 2 semaines. S'il s'agit de la première survenue de l'événement et qu'il se résorbe à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial dans les 2 semaines, reprendre à la même dose. Si l'événement est récurrent ou prend > 2 semaines pour se résorber à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 3	Suspendre Balversa, avec réévaluation dans 1 à 2 semaines. En cas de résolution à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter Balversa.
<i>Sécheresse cutanée et toxicité cutanée</i>	
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 3	Suspendre Balversa (jusqu'à 28 jours), avec des réévaluations hebdomadaires de l'état clinique. En cas de résolution à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter Balversa.
<i>Mucite orale</i>	
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Suspendre Balversa si le sujet présente d'autres effets indésirables concomitants de grade 2 liés à l'erdafitinib. Suspendre Balversa si le patient était déjà sous traitement symptomatique depuis plus d'une semaine. Si Balversa est suspendu, réévaluer dans 1 à 2 semaines. S'il s'agit de la première survenue d'une toxicité et qu'elle se résorbe à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial dans les 2 semaines, reprendre l'administration à la même dose. Si l'événement est récurrent ou prend > 2 semaines pour se résorber à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 3	Suspendre Balversa, avec des réévaluations de l'état clinique dans 1 à 2 semaines. En cas de résolution à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter Balversa.

<i>Bouche sèche</i>	
Grade 1	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 2	Continuer Balversa à la dose actuelle.
Grade 3	Suspendre Balversa (jusqu'à 28 jours), avec des réévaluations hebdomadaires de l'état clinique. En cas de résolution à un niveau $\leq$ grade 1 ou à l'état initial, reprendre l'administration au palier de dose inférieur suivant.

Tableau 5 : Modifications recommandées de la dose en cas d'autres effets indésirables lors de l'utilisation de Balversa

Autres effets indésirables^a	
Grade 3	Suspendre Balversa jusqu'à résolution de la toxicité à un niveau de grade 1 ou à l'état initial, puis Balversa peut être repris au palier de dose inférieur suivant.
Grade 4	Arrêter définitivement.

a L'ajustement de la dose a été évalué selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI CTCAEv5.0).

Populations particulières

Insuffisance rénale

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Balversa chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de Balversa chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique spécifique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'erdafitinib dans la population pédiatrique pour le traitement du carcinome urothélial. La sécurité et l'efficacité de l'erdafitinib chez les patients pédiatriques (< 18 ans) n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8.

Mode d'administration

Balversa doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec ou sans nourriture, environ à la même heure chaque jour.

Le pamplemousse et les oranges de Séville doivent être évités pendant le traitement par Balversa en raison d'une forte inhibition du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections oculaires

Avant d'instaurer le traitement par Balversa, un examen ophtalmologique initial comprenant un test de la grille d'Amsler, une évaluation du fond d'œil, une mesure de l'acuité visuelle et, si possible, une tomographie par cohérence optique (TCO) doit être effectué.

Balversa peut provoquer des troubles oculaires, notamment une rétinopathie séreuse centrale (RSC) (terme regroupant le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)) entraînant une altération du champ visuel (voir rubriques 4.7 et 4.8). L'incidence globale de la rétinopathie séreuse centrale était plus élevée chez les patients âgés de ≥ 65 ans (33,3 %) que chez les patients âgés de < 65 ans (28,8 %). Des événements de DEPR ont été rapportés plus fréquemment chez les patients âgés de ≥ 65 ans (6,3 %) que chez les patients âgés de < 65 ans (2,1 %). Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus, ainsi que chez les patients présentant des troubles oculaires cliniquement significatifs, tels que les troubles rétinien, y compris mais sans s'y limiter, la rétinopathie séreuse centrale, la dégénérescence maculaire/rétinienne, la rétinopathie diabétique et les décollements de rétine antérieurs (voir rubrique 4.8).

Des symptômes de sécheresse oculaire sont survenus chez 16,7 % des patients pendant le traitement par Balversa et étaient de grade 3 ou 4 chez 0,3 % d'entre eux (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent recevoir un traitement prophylactique contre la sécheresse oculaire ou un traitement à l'aide d'un émollent ophtalmique (par exemple des substituts de larmes artificielles, des gels ou des pommades hydratants ou lubrifiants pour les yeux) au moins toutes les 2 heures pendant les heures d'éveil. Une sécheresse oculaire sévère liée au traitement doit être évaluée par un ophtalmologiste.

Effectuer des examens ophtalmologiques comprenant un test de la grille d'Amsler tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement et tous les 3 mois par la suite, et en urgence à tout moment en cas de symptômes visuels (voir rubrique 4.2). En cas d'anomalie, suivre les recommandations du Tableau 3. L'examen ophtalmologique doit comprendre une évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, une évaluation du fond d'œil et une tomographie par cohérence optique. Une surveillance étroite comprenant des examens ophtalmologiques cliniques doit être effectuée chez les patients qui ont repris Balversa après un événement indésirable oculaire.

En cas de RSC, le traitement par Balversa doit être interrompu et définitivement arrêté s'il n'y a pas de résolution dans les 4 semaines ou si l'événement est d'une gravité de grade 4. En cas d'effets indésirables oculaires, suivre les recommandations sur les modifications de la dose (voir rubrique 4.2, Prise en charge des troubles oculaires).

Hyperphosphatémie

Balversa peut provoquer une hyperphosphatémie. Une hyperphosphatémie prolongée peut entraîner une minéralisation des tissus mous, une calcinose cutanée, une calciphylaxie non urémique, une hypocalcémie, une anémie, une hyperparathyroïdie secondaire, des crampes musculaires, une activité convulsive, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies. Une hyperphosphatémie a été rapportée au début du traitement par Balversa, la plupart des événements survenant au cours des 3-4 premiers mois et les événements de grade 3 survenant au cours du premier mois.

Surveiller la survenue d'une hyperphosphatémie tout au long du traitement. L'apport alimentaire en phosphates doit être restreint (600-800 mg par jour) et l'utilisation concomitante d'agents susceptibles d'augmenter les taux de phosphates sériques doit être évitée en cas de taux de phosphates sériques $\geq 5,5$ mg/dl (voir rubrique 4.2). L'apport de vitamine D chez les patients recevant de l'erdafitinib n'est pas recommandé en raison de sa contribution potentielle à l'augmentation des taux de phosphates et de calcium sériques.

Si le taux de phosphates sériques est supérieur à 7,0 mg/dl, envisager d'ajouter un chélateur de phosphates oral jusqu'à ce que le taux de phosphates sériques revienne à $< 7,0$ mg/dl. Envisager de suspendre, de réduire la dose ou d'arrêter définitivement Balversa en fonction de la durée et de la sévérité de l'hyperphosphatémie conformément au Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Utilisation avec des produits connus pour allonger l'intervalle QT

La prudence est conseillée lorsque Balversa est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes, tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, ibutilide), les antibiotiques macrolides, les ISRS (par exemple, citalopram, escitalopram), la méthadone, la moxifloxacine et les antipsychotiques (par exemple, halopéridol et thioridazine).

Hypophosphatémie

Une hypophosphatémie peut survenir au cours du traitement par Balversa. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé pendant le traitement par erdafitinib et les périodes d'interruption de traitement par erdafitinib. Si le taux de phosphates sériques est inférieur aux valeurs normales, le traitement hypophosphatémiant et les restrictions alimentaires réduisant l'apport de phosphates (le cas échéant) doivent être interrompus. Une hypophosphatémie sévère peut se manifester par une confusion, convulsions, des signes neurologiques focaux, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique. Pour les modifications de la dose, voir la rubrique 4.2. Les réactions d'hypophosphatémie ont été de Grade 3-4 chez 1,0 % des patients.

Troubles unguéaux

Des troubles unguéaux, y compris une onycholyse, une altération de la couleur unguéale et un périonyxis, peuvent survenir très fréquemment lors d'un traitement par Balversa (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes de toxicité pour les ongles. Les patients doivent être conseillés sur les traitements préventifs tels que les bonnes pratiques d'hygiène, les fortifiants pour les ongles en vente libre si nécessaire et la surveillance des signes d'infection. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 4.

Troubles de la peau

Des troubles de la peau, notamment une sécheresse cutanée, une érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), une alopecie et un prurit, peuvent survenir très fréquemment lors du traitement par Balversa (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés et appliquer des soins de support tels qu'éviter de s'exposer inutilement à la lumière du soleil et d'utiliser excessivement le savon et les bains. Les patients doivent utiliser régulièrement des crèmes hydratantes et éviter les produits parfumés. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib tel que décrit dans le Tableau 4

Réactions de photosensibilité

Il convient d'être prudent lors de l'exposition au soleil en portant des vêtements protecteurs et/ou en appliquant un écran solaire en raison du risque potentiel de réactions de phototoxicité associées au traitement par Balversa.

Troubles muqueux

Une stomatite et une sécheresse buccale peuvent survenir très fréquemment lors d'un traitement par Balversa (voir rubrique 4.8). Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas d'aggravation des symptômes. Les patients doivent être surveillés et appliquer des soins de support tels qu'une bonne hygiène buccale, des bains de bouche au bicarbonate de soude 3 ou 4 fois par jour si nécessaire et éviter les aliments épicés et/ou acides. Le traitement par Balversa doit être interrompu ou modifié en fonction de la toxicité liée à l'erdafitinib, comme décrit dans le Tableau 4.

Examens de laboratoire

Des élévations de la créatinine, une hyponatrémie, des élévations des transaminases et une anémie ont été rapportées chez des patients traités par Balversa (voir rubrique 4.8). Une numération-formule sanguine et des analyses des paramètres biochimiques sériques doivent être effectuées régulièrement pendant le traitement par Balversa afin de surveiller ces changements.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Sur la base du mécanisme d'action et des résultats des études de reproduction animale, l'erdafitinib est embryotoxique et tératogène (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace avant et pendant le traitement, et durant le mois qui suit la dernière prise (voir rubrique 4.6). Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace (par exemple, un préservatif) et ne pas donner ou conserver de sperme pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa (voir rubrique 4.6).

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'effectuer un test de grossesse à l'aide d'un test très sensible avant d'initier le traitement par Balversa.

Association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C9 ou du CYP3A4

L'utilisation concomitante de Balversa et d'inhibiteurs modérés du CYP2C9 ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 nécessite un ajustement de la dose (voir rubrique 4.5).

Association avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4

L'utilisation concomitante de Balversa et d'inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante de Balversa avec des inducteurs modérés du CYP3A4 nécessite un ajustement de la dose (voir rubrique 4.5).

Association avec des contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de Balversa peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent être informées qu'elles doivent utiliser un contraceptif alternatif non affecté par les inducteurs enzymatiques (par exemple, un dispositif intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après la dernière dose de Balversa (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Excipient à effet notoire

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur Balversa

Inhibiteurs modérés du CYP2C9 ou inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l'exposition à l'erdafitinib et peut entraîner une augmentation de la toxicité liée au médicament. Les rapports moyens (IC à 90 %) pour la C_{max} et l' ASC_{∞} de l'erdafitinib étaient respectivement de 121 % (99,9 , 147) et 148 % (120 , 182) en cas d'administration concomitante avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4, par rapport à l'erdafitinib seul. La C_{max} de l'erdafitinib était de 105 % (IC à 90 % : 86,7 , 127) et l' ASC_{∞} était de 134 % (IC à 90 % : 109 , 164) en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, par rapport à l'erdafitinib seul. Envisager des agents alternatifs avec un potentiel d'inhibition enzymatique nul ou minimal. Si Balversa est administré de façon concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP2C9 ou un inhibiteur puissant du CYP3A4 (tel que itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole, miconazole, céritinib, clarithromycine, télichromycine, elvitégravir, ritonavir, paritaprèvir, saquinavir, néfazodone, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarone, pipérine), réduire la dose de Balversa au palier de dose inférieur suivant en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.2). Si l'inhibiteur modéré du CYP2C9 ou l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, la dose de Balversa peut être ajustée en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.4).

Le pamplemousse et les oranges de Séville doivent être évités pendant le traitement par Balversa en raison d'une forte inhibition du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4

L'administration concomitante avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et inducteur faible du CYP2C9, entraîne une diminution de l'exposition à l'erdafitinib. Les rapports moyens de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{∞} de l'erdafitinib étaient respectivement de 65,4% (IC à 90 % : 60,8 , 70,5) et de 37,7 % (IC à 90 % : 35,4 , 40,2) en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine par rapport à l'erdafitinib seul. Éviter l'administration concomitante de Balversa et d'un inducteur puissant du CYP3A4 (tel que apalutamide, enzalutamide, lumacaftor, ivosidénib, mitotane, rifapentine, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis). Si Balversa est administré en même temps qu'un inducteur modéré du CYP3A4 (tel que dabrafénib, bosentan, cénobamate, élagolix, éfavirenz, étravirine, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, phénobarbital, primidone, répotrectinib, rifabutine, sotorasib, éthyle de télotristat), la dose doit être prudemment augmentée de 1 à 2 mg et ajustée progressivement toutes les deux à trois semaines sur la base d'une surveillance clinique des effets indésirables, sans dépasser 9 mg. Si l'inducteur modéré du CYP3A4 est arrêté, la dose de Balversa peut être ajustée en fonction de la tolérance (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets de Balversa sur d'autres médicaments

Principaux substrats des isoformes du CYP (y compris les contraceptifs hormonaux)

Les rapports moyens de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{∞} du midazolam (un substrat sensible du CYP3A4) étaient respectivement de 86,3 % (IC à 90 % : 73,5 , 101) et de 82,1 % (IC à 90 % : 70,8 , 95,2) en cas d'administration concomitante avec l'erdafitinib, par rapport au midazolam seul. L'erdafitinib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du midazolam. Cependant, il ne peut être exclu que l'induction du CYP3A4 après l'administration de Balversa seul ou après l'administration de Balversa de façon concomitante avec un autre inducteur du CYP3A4 puisse réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent être informées qu'elles doivent utiliser un contraceptif alternatif non affecté par les inducteurs enzymatiques (par exemple, un dispositif intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après la dernière dose de Balversa (voir rubrique 4.4).

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

L'erdafitinib est un inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante de Balversa et de substrats de la P-gp peut augmenter leur exposition systémique. Les substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit administrés par voie orale (tels que colchicine, digoxine, dabigatran et apixaban) doivent être pris au moins 6 heures avant ou après l'erdafitinib afin de minimiser le risque d'interactions potentielles.

Substrats du transporteur de cations organiques 2 (OCT2)

Les rapports moyens de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{∞} de la metformine (un substrat sensible de l'OCT2) étaient respectivement de 109 % (IC à 90 % : 90,3 , 131) et de 114 % (IC à 90 % : 93,2 , 139) en cas d'administration concomitante avec l'erdafitinib par rapport à la metformine seule. L'erdafitinib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine.

Médicaments susceptibles de modifier les taux de phosphates sériques

Chez les patients recevant Balversa, les médicaments susceptibles de modifier les taux de phosphates sériques doivent être évités jusqu'à l'évaluation du taux de phosphates sériques entre le 14^e et le 21^e jour après le début du traitement, en raison de l'impact potentiel sur la décision d'augmenter la dose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Sur la base du mécanisme d'action et des résultats des études de reproduction animale, l'erdafitinib peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace avant et pendant le traitement, et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa. Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace (par

exemple, un préservatif) et ne pas donner ou conserver de sperme pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa.

L'administration concomitante de Balversa peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent être informées qu'elles doivent utiliser un contraceptif alternatif non affecté par les inducteurs enzymatiques (par exemple, un dispositif intra-utérin non hormonal) ou un contraceptif non hormonal supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière dose de Balversa (voir rubrique 4.5).

Test de grossesse

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'effectuer un test de grossesse à l'aide d'un test très sensible avant d'initier le traitement par Balversa.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'erdafitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base du mécanisme d'action et des résultats des études de reproduction animale, Balversa ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'erdafitinib.

Si Balversa est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle prend Balversa, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus et la conseiller sur les options cliniques et thérapeutiques possibles. Il doit être conseillé aux patientes de contacter leur professionnel de la santé en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par Balversa et jusqu'à un mois après.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence de l'erdafitinib dans le lait maternel, ni sur les effets de l'erdafitinib sur l'enfant allaité ou sur la production de lait.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière prise de Balversa.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme sur l'impact de l'erdafitinib sur la fertilité. Aucune étude de fertilité animale dédiée n'a été menée avec l'erdafitinib (voir rubrique 5.3). Sur la base d'une évaluation préliminaire de la fertilité dans des études animales générales (voir rubrique 5.3) et de la pharmacologie de l'erdafitinib, une altération de la fertilité masculine et féminine ne peut pas être exclue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Balversa a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles oculaires tels que la rétinopathie séreuse centrale ou la kératite ont été observés avec les inhibiteurs du FGFR et avec le traitement par Balversa. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement affectant leur vision, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas et n'utilisent pas de machines jusqu'à ce que l'effet disparaisse (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hyperphosphatémie (78,5 %), la diarrhée (55,5 %), la stomatite (52,8 %), la bouche sèche (39,9 %), l'appétit diminué (31,7 %), l'anémie (28,2 %), la sécheresse cutanée (28,0 %), la rétinopathie séreuse centrale (28,0 %), la constipation (27,3 %), la dysgueusie (26,3 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (25,5 %), l'alopécie (23,2 %), l'asthénie (23,0 %), l'alanine aminotransférase augmentée (21,7 %), l'onycholyse (21,7 %), la fatigue (20,3 %), les nausées (18,6 %), le poids diminué (18,4 %), l'aspartate aminotransférase augmentée (18,0 %), la sécheresse oculaire (16,7 %), l'altération de la couleur unguéale (15,9 %), les

vomissements (13,8 %), la créatinine sanguine augmentée (13,8 %), l'hyponatrémie (13,4 %), le périonyxis (12,5 %), la dystrophie unguéale (11,9 %), l'onychomadèse (11,5 %), l'épistaxis (10,6 %), le trouble unguéal (10,2 %) et la douleur abdominale (10,0 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient la stomatite (10,6 %), l'hyponatrémie (8,8 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (7,9 %), l'onycholyse (4,8 %), la diarrhée (4,0 %), l'hyperphosphatémie (2,9 %), l'appétit diminué (2,5 %) et la dystrophie unguéale (2,5 %). Les événements indésirables apparus sous traitement (EIST) reliés de Grade 3 ou 4 (47,6 % vs 43,5 %) et les événements indésirables graves reliés (14,6 % vs 10,5 %) ont été signalés plus fréquemment chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans.

Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose sont survenus chez 59,7 % des patients. La stomatite (15,4 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (9,6 %), l'onycholyse (7,3 %) et l'hyperphosphatémie (5,2 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents entraînant une réduction de la dose.

Des effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement sont survenus chez 19,4 % des patients. Le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (1,7 %) et la stomatite (1,5 %) ont été les événements indésirables les plus fréquents entraînant des interruptions de traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données regroupées de 479 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique qui ont été traités par Balversa dans le cadre des études cliniques. Les patients ont été traités par Balversa à la dose initiale de 8/9 mg par voie orale une fois par jour. La durée médiane du traitement était de 4,8 mois (de 0,1 à 43,4 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés ci-dessous dans le Tableau 6 par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 6 : Effets indésirables identifiés dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet Indésirable
Affections endocriniennes	fréquent	hyperparathyroïdisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquent	hyperphosphatémie, hyponatrémie, appétit diminué
	fréquent	hypercalcémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux	très fréquent	dysgueusie
Affections oculaires	très fréquent	rétinopathie séreuse centrale ^a , sécheresse oculaire
	fréquent	kératite ulcéral; kératite, conjonctivite, xérophtalmie, cataracte, blépharite, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections vasculaires	peu fréquent	calcification vasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	épistaxis
	fréquent	sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	très fréquent	diarrhée, stomatite ^b , bouche sèche, constipation, nausées, vomissements, douleur abdominale
	fréquent	dyspepsie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	périonyxis, onycholyse, onychomadèse, dystrophie unguéale, trouble unguéal, altération de la couleur unguéale, érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie, sécheresse cutanée
	fréquent	onychalgie, onychoclasie, striures unguéales, fissures cutanées, prurit, exfoliation cutanée, xérodémie, hyperkératose, lésion de la peau, eczéma, rash
	peu fréquent	saignement du lit de l'ongle, gêne unguéale, atrophie cutanée, érythème palmaire, toxicité cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	fréquent	insuffisance rénale aiguë, atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale
Affections hépatobiliaires	fréquent	cytolyse hépatique, fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	asthénie, fatigue
	peu fréquent	sécheresse des muqueuses
Affections hématologiques et du système lymphatique	très fréquent	anémie
Investigations	très fréquent	poids diminué, créatinine sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée

^a Rétinopathie séreuse centrale inclut décollement de la rétine, décollement du vitré, œdème rétinien, rétinopathie, chorioretinopathie, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, décollement maculaire, décollement rétinien séreux, liquide sous-rétinien, épaississement rétinien, chorioretinite, rétinopathie séreuse, maculopathie, épanchement choroïdien, vision trouble, défauts visuels, baisse de l'acuité visuelle.

^b Stomatite inclut ulcération buccale.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Rétinopathie séreuse centrale (RSC)

Des effets indésirables de type RSC ont été rapportés chez 31,5 % des patients avec un délai médian d'apparition de ces événements de 51 jours, tous grades confondus (voir rubrique 4.4). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la vision trouble, la chorioretinopathie, le décollement de l'EPR, la baisse de l'acuité visuelle, les défauts visuels, le décollement de la rétine, la rétinopathie et le liquide sous-rétinien. Des cas de RSC de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 2,7 % des patients. La majorité des événements de rétinopathie séreuse centrale sont survenus dans les 90 premiers jours de traitement. A la date de clôture des données, la RSC s'était résorbée pour 43,0 % des patients. Chez les patients avec une RSC, 11,3 % ont eu une interruption de traitement et 14,6 % ont eu une réduction de la dose. 3,3 % des patients ont cessé de prendre Balversa pour les raisons suivantes : décollement de l'EPR (1,7 %), chorioretinopathie (0,6 %), baisse de l'acuité visuelle (0,6 %), maculopathie (0,4 %), vision trouble (0,2 %), défauts visuels (0,2 %), décollement de la rétine (0,2 %) et liquide sous-rétinien (0,2 %).

Autres troubles oculaires

Des troubles oculaires (autres que la rétinopathie séreuse centrale) ont été rapportés chez 36,3 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la sécheresse oculaire (16,7 %) et la conjonctivite (9,8 %) et l'augmentation de la sécrétion lacrymale (9,2 %). Parmi les patients ayant présenté des événements, la dose a été réduite chez 4,8 % et le traitement a été interrompu chez 6,7 %. 1,3 % des patients ont interrompu le traitement par erdafitinib en raison de troubles oculaires. Le délai médian d'apparition des troubles oculaires était de 53 jours (voir rubrique 4.4).

Troubles unguéaux

Des troubles unguéaux ont été rapportés chez 62,6 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés incluaient l'onycholyse (21,7 %), l'altération de la couleur unguéale (15,9 %), le périonyxis (12,5 %), la dystrophie unguéale (11,9 %) et l'onychomadèse (11,5 %). L'incidence des troubles unguéaux a augmenté après le premier mois d'exposition. Le délai médian d'apparition des troubles unguéaux, tous grades confondus, était de 63 jours.

Troubles de la peau

Des troubles de la peau ont été rapportés chez 54,5 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la sécheresse cutanée (28 %) et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (25,5 %). Le délai médian d'apparition des troubles de la peau, tous grades confondus, était de 47 jours.

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux ont été rapportés chez 83,9 % des patients. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (55,5 %), la stomatite (52,8 %) et la bouche sèche (39,9 %). Le délai médian d'apparition des troubles gastro-intestinaux, tous grades confondus, était de 15 jours.

Hyperphosphatémie et minéralisation des tissus mous

L'erdafitinib peut provoquer une hyperphosphatémie. L'augmentation des concentrations de phosphates est un effet pharmacodynamique attendu et transitoire (voir rubrique 5.1). L'hyperphosphatémie a été rapportée comme un événement indésirable chez 78,5 % des patients traités par Balversa. L'hyperphosphatémie a été rapportée rapidement après le début du traitement par erdafitinib, les événements de grade 1-2 survenant généralement au cours des 3 ou 4 premiers mois et les événements de grade 3 survenant au cours du premier mois. Le délai médian d'apparition d'un événement d'hyperphosphatémie, tous grades confondus, était de 16 jours. Une calcification vasculaire a été observée chez 0,2 % des patients traités par Balversa (voir rubrique 4.2). Une hypercalcémie et une hyperparathyroïdisme ont été observées chez, respectivement, 6,1 % et 2,9 % des patients traités par Balversa (voir Tableau 2 dans la rubrique 4.2).

Hypophosphatémie

L'erdafitinib peut entraîner une hypophosphatémie. Une hypophosphatémie a été observée chez 5,6 % des patients. Les réactions d'hypophosphatémie étaient de grade 3-4 chez 1,0 % des patients. Le délai médian d'apparition des réactions de grade 3 était de 140 jours. Aucun de ces événements n'a été grave, n'a conduit à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose. Une interruption de la dose est survenue chez 0,2 % des patients.

Résultats de laboratoire anormaux

Des résultats de laboratoire anormaux (autres que l'hyperphosphatémie, qui est décrite séparément) ont été observés chez 53,4 % des patients. Les anomalies de laboratoire les plus fréquemment rapportées étaient l'anémie (28,2 % (135 patients), délai médian d'apparition de 44 jours, 38,5 % (52/135) résolue), l'alanine aminotransférase augmentée (21,7 % (104 patients), délai médian d'apparition de 41 jours, 75 % (78/104) résolue), l'aspartate aminotransférase augmentée (18 % (86 patients), délai médian d'apparition de 37 jours, 73,3 % (63/86) résolue), la créatinine sanguine augmentée (14,2 % (68 patients), délai médian d'apparition de 57 jours, 44,1 % (30/68) résolue) et l'hyponatrémie (13,4 % (64 patients), délai médian d'apparition de 55 jours, 51,6 % (33/64) résolue).

Population pédiatrique

Une accélération de la croissance et une épiphysiolyse de la tête fémorale ont été signalées chez des patients pédiatriques (< 18 ans) ayant reçu de l'erdafitinib lors d'essais cliniques menés en dehors de l'indication autorisée, ainsi que lors d'utilisations non conformes au document de référence dans le cadre du suivi post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage de Balversa. En cas de surdosage, Balversa doit être arrêté et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place jusqu'à diminution ou disparition de la toxicité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC : L01EN01

Mécanisme d'action

L'erdafitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase pan-récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR).

Effets pharmacodynamiques

Phosphates sériques

L'erdafitinib augmente la concentration sérique de phosphates, un effet secondaire à l'inhibition du FGFR (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Balversa a été évaluée dans la Cohorte 1 de l'étude BLC3001, une étude de Phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique visant à évaluer la survie globale (SG) de l'erdafitinib par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine) chez des patients atteints d'un cancer urothélial avancé (non résecable ou métastatique) présentant des altérations sélectionnées du gène FGFR, qui ont progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs, dont au moins 1 comprenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) (anti-PD-(L)-1) utilisé dans le cadre d'un traitement localement avancé non résecable ou métastatique. Les patients ayant reçu une chimiothérapie ou une immunothérapie néoadjuvante ou adjuvante et présentant une progression de la maladie dans les 12 mois suivant la dernière dose sont considérés comme ayant reçu un traitement systémique au stade métastatique. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient une maladie cardiovasculaire non contrôlée au cours des 3 mois précédents ou un allongement de l'intervalle QTc de grade 2 ou plus (≥ 481 ms) et une altération de la cicatrisation des plaies, ainsi que les patients qui présentaient une rétinopathie séreuse centrale ou un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, quel qu'en soit le grade.

Les principales données d'efficacité sont basées sur 266 patients ayant reçu un traitement anti-PD-(L)1 antérieur et randomisés pour recevoir soit l'erdafitinib (8 mg avec une augmentation de la dose individualisée jusqu'à 9 mg si le taux de phosphates sériques était $< 9,0$ mg/dl et s'il n'y avait pas de toxicité liée au médicament) soit la chimiothérapie (docétaxel 75 mg/m^2 une fois toutes les 3 semaines ou vinflunine 320 mg/m^2 une fois toutes les 3 semaines).

Dans l'étude, les patients éligibles devaient présenter au moins une des fusions de gènes FGFR suivantes : FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 ; ou une des mutations suivantes du gène FGFR3 : R248C, S249C, G370C, Y373C. L'éligibilité moléculaire a été déterminée à l'aide des résultats FGFR centraux (74,6 %) ou locaux (25,4 %). Les analyses des échantillons de tumeurs testés au laboratoire central pour les altérations génétiques du FGFR ont été effectuées à l'aide du kit Therascreen FGFR RGQ RT-PCR de Qiagen. Les analyses historiques des échantillons de tumeurs ou de sang effectuées dans les laboratoires locaux étaient basées sur des techniques locales de séquençage de nouvelle génération (NGS). Parmi le nombre limité de patients inclus à l'aide de tests locaux et qui disposaient d'échantillons de tumeurs pour un test de confirmation, une concordance de 75,6 % a été observée lors de l'analyse à l'aide du test central.

Dans la cohorte de l'étude, 99,2 % des patients présentaient des altérations génétiques FGFR (2 patients ne présentaient pas d'altérations FGFR : 80,8 % des patients présentaient des mutations FGFR3, 16,5 % des patients présentaient des fusions FGFR3 et 1,9 % des patients présentaient à la fois des mutations et des fusions FGFR3). Aucun patient présentant d'altération FGFR2 n'a été observé dans cette cohorte de l'étude. Une tumeur présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement est une tumeur présentant au moins une des fusions de gènes FGFR suivantes : FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 ; ou une des mutations suivantes du gène FGFR3 : R248C, S249C, G370C, Y373C. Tous les patients de la cohorte de l'étude présentant des altérations FGFR avaient au moins une altération FGFR3. L'altération FGFR3-S249C était la plus répandue (46,6 %), suivie de l'altération FGFR3-Y373C (16,9 %) et de la fusion FGFR3-TACC3 (9,8 %).

Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les groupes traités par l'erdafitinib et par chimiothérapie. L'âge médian au moment de la sélection de l'étude était de 67 ans (de 32 à 86 ans). La majorité des patients étaient âgés de 65 ans ou plus : 19,9 % étaient âgés de 65 à 69 ans, 19,9 % de 70 à 74 ans et 21,1 % de 75 ans ou plus. La majorité des patients étaient de sexe masculin (71,4 %), d'origine ethnique blanche (54,1 %) et originaires d'Europe (60,9 %).

Tous les patients présentaient un carcinome à cellules transitionnelles, avec un faible pourcentage (5,3 %) de patients présentant des composantes mineures (< 50 % au total) d'autres variants histologiques. La localisation primaire de la tumeur était le tractus supérieur pour 33,5 % des patients et le tractus inférieur pour 66,5 %. Les patients avaient un indice ECOG initial de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) ou 2 (9,4 %).

Tous les patients avaient déjà reçu au moins une ligne de traitement anticancéreux et devaient avoir reçu un anti-PD-(L)-1. Les thérapies anti-PD-(L)-1 les plus fréquemment reçues comprenaient le pembrolizumab (35,3 %), l'avélumab (22,2%) et l'atézolizumab (19,5 %). Un traitement préalable par chimiothérapie n'était pas obligatoire, cependant la majorité des patients (89,1 %) ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. Presque tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (89,7 % dans le groupe erdafitinib, 85,4 % dans le groupe chimiothérapie) : le plus souvent à base de cisplatine (55,9 % dans le groupe erdafitinib, 45,4 % dans le groupe chimiothérapie) ou à base de carboplatine (27,2 % dans le groupe erdafitinib, 31,5 % dans le groupe chimiothérapie).

Le critère de jugement principal d'efficacité était la Survie Globale (SG). L'évaluation de la réponse radiographique a été effectuée par les investigateurs conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable, retrait du consentement, ou décision de l'investigateur d'interrompre le traitement ou fin de l'étude, selon ce qui s'est produit en premier. La Survie Sans Progression (SSP), le Taux de Réponse Objective (TRO) et la Durée de la Réponse ont été inclus comme critères de jugement secondaires d'efficacité.

Le traitement par l'erdafitinib a montré une amélioration statistiquement significative de la SG pour les patients traités par l'erdafitinib, l'erdafitinib prolongeant la SG par rapport au traitement par chimiothérapie (SG médiane de 12,1 vs. 7,8 mois (voir Tableau 7).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des résultats d'efficacité de 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 , 16,36)	7,79 (6,54 , 11,07)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,64 (0,44 , 0,93) ^a	
Valeur de p	0,0050	
Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'événements (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)

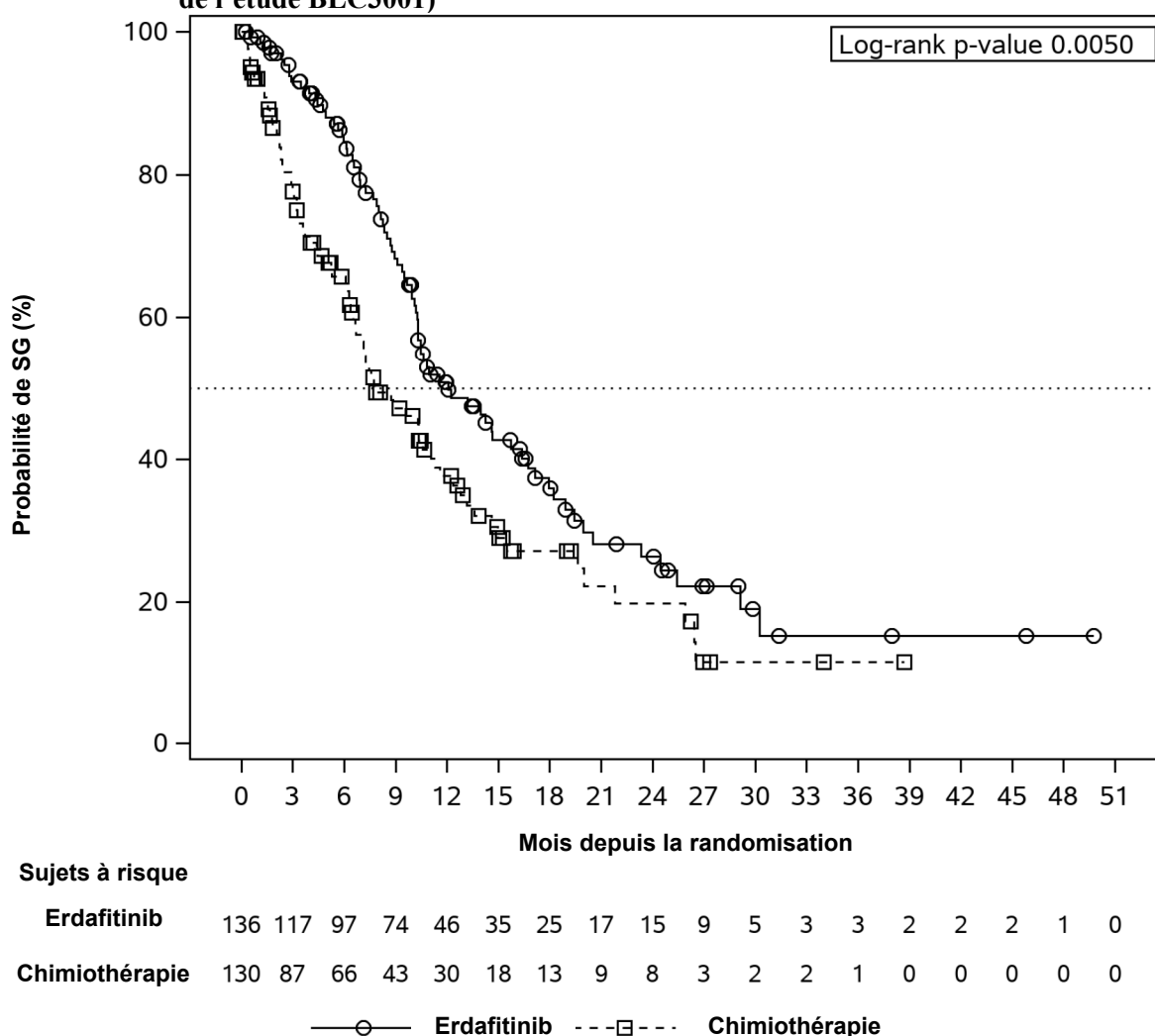
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,55 (4,40 , 5,65)	2,73 (1,81 , 3,68)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,58 (0,41 , 0,82) ^a 0,0002	
Valeur de p		
Taux de réponse objective (TRO), confirmé		
TRO (RC + RP)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Durée de la réponse (DR) Évaluée, confirmée par l'investigateur		
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,55 (4,17 , 8,31)	5,75 (4,86 , 7,16)

Toutes les valeurs de p rapportées sont bilatérales.

^a Les intervalles de confiance répétés sont fournis.

La courbe de Kaplan-Meier de la SG pour les deux groupes de traitement est présentée dans la Figure 1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de Survie Globale - Analyse non stratifiée (Cohorte 1 de l'étude BLC3001)



Patients âgés

Dans l'étude clinique de Balversa, 60,9 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus (39,8 % avaient entre 65 et 75 ans et 21,1 % des patients avaient 75 ans et plus). Aucune différence globale dans l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec l'erdafitinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome urothélial (voir rubriques 4.2 et 4.8 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration de doses uniques et de doses répétées une fois par jour, l'exposition à l'erdafitinib (concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps [ASC]) a augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses allant de 0,5 à 12 mg. L'état d'équilibre a été atteint après 2 semaines d'administration quotidienne et le taux d'accumulation moyen a été multiplié par 4 chez les patients atteints de cancer. Après administration de 8 mg une fois par jour, qui est la dose initiale proposée, à l'état d'équilibre, les valeurs moyennes (coefficient de variation [CV %]) de la C_{max} , de l'ASC_T et de la concentration plasmatique minimale observée (C_{min}) de l'erdafitinib étaient respectivement de 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng.h/ml (59,9 %) et 936 ng/ml (64,9 %) chez les patients atteints de cancer. Les fluctuations quotidiennes des concentrations plasmatiques de l'erdafitinib étaient faibles, avec un rapport moyen (CV %) entre le pic et le creux de 1,47 (23 %) à l'état d'équilibre lors de l'administration quotidienne.

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) était de 2,5 heures (intervalle : 2 à 6 heures) chez les volontaires sains et l'absorption orale est presque complète.

Effet de l'alimentation

L'administration d'erdafitinib à des volontaires sains, à jeun ou avec un repas riche en graisses n'a pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes de la C_{max} et de l'ASC. L'ASC_∞ et la C_{max} moyennes diminuent respectivement de 6 % et de 14 % lorsque l'erdafitinib est administré de façon concomitante à un repas riche en graisses. Le temps médian pour atteindre le t_{max} a été retardé d'environ 1,5 heure avec la prise de nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume apparent de distribution moyen de l'erdafitinib chez les patients atteints de cancer était de 0,411 l/kg. L'erdafitinib s'est lié à 99,7 % aux protéines plasmatiques humaines, préférentiellement à l' α 1 glycoprotéine acide.

Biotransformation

Le métabolisme est la principale voie d'élimination de l'erdafitinib. Chez l'homme, l'erdafitinib est principalement métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4 pour former le métabolite principal O déméthylé. La contribution du CYP2C9 et du CYP3A4 à la clairance totale de l'erdafitinib est estimée à 39 % et 20 %, respectivement. L'erdafitinib sous forme inchangée était la principale fraction liée au médicament présente dans le plasma, il n'y avait pas de métabolites circulants.

Élimination

Chez les patients atteints de cancer, la clairance totale apparente moyenne (Cl/F) de l'erdafitinib était de 0,362 l/h.

La demi-vie effective moyenne de l'erdafitinib chez les patients atteints de cancer était de 58,9 heures.

Jusqu'à 16 jours après l'administration orale d'une dose unique de [14 C]-erdafitinib radiomarqué, 69 % de la dose ont été retrouvés dans les selles (14 à 21 % sous forme d'erdafitinib inchangée) et 19 % dans les urines (13 % sous forme d'erdafitinib inchangée) chez les volontaires sains.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée en fonction de l'âge (21 - 92 ans), du sexe, de l'origine ethnique (caucasiens, hispaniques ou

asiatiques), du poids corporel (36 - 166 kg), de l'insuffisance rénale légère ou modérée et de l'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée entre les sujets présentant une fonction rénale normale (-DFG-MDRD absolu [débit de filtration glomérulaire absolu à l'aide de la formule *Modification of Diet in Renal Disease*] ≥ 90 ml/min) et les sujets présentant une insuffisance rénale légère (-DFG-MDRD absolu 60 à 89 ml/min) et modérée (DFG-MDRD absolu 30 à 59 ml/min) d'après l'analyse pharmacocinétique de population. Aucune information n'est disponible pour les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFG-MDRD absolu inférieur à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse en raison de la rareté des données pharmacocinétiques ($n = 7, 0,8 \%$).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'erdafitinib a été étudiée chez des participants présentant une insuffisance hépatique préexistante légère ($n = 8$) ou modérée ($n = 8$) (classe A et B de Child-Pugh, respectivement) et chez des participants contrôles sains présentant une fonction hépatique normale ($n = 8$). L' ASC_{∞} totale était respectivement de 82 % et 61 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. La $C_{\max}$ totale était respectivement de 83 % et 74 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère et modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. L' ASC_{∞} libre était respectivement de 95 % et 88 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. La $C_{\max}$ libre était respectivement de 96 % et 105 % chez les participants présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux participants ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. La pharmacocinétique de l'erdafitinib chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère est inconnue en raison de données limitées.

Interactions médicamenteuses

Effet des inhibiteurs de la P-gp sur l'erdafitinib

L'erdafitinib est un substrat de la P-gp. Les inhibiteurs de la P-gp ne devraient pas affecter la pharmacocinétique de l'erdafitinib de manière cliniquement pertinente.

Effet des agents acido-réducteurs sur l'erdafitinib

L'erdafitinib a une solubilité adéquate dans l'intervalle de pH compris entre 1 et 7,4. Les agents acido-réducteurs (par exemple, antiacides, antagonistes H_2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ne devraient pas affecter la biodisponibilité de l'erdafitinib.

Effet du sévélamer sur l'erdafitinib

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'erdafitinib n'a été observée chez les patients qui prenaient du sévélamer.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées

Les principaux résultats toxicologiques obtenus après l'administration de doses répétées d'erdafitinib chez le rat et le chien étaient liés à l'activité pharmacologique de l'erdafitinib en tant qu'inhibiteur irréversible du FGFR, notamment une augmentation du phosphore et du calcium inorganiques dans le plasma, une minéralisation ectopique dans divers organes et tissus, des lésions dans les os/cartilages à des expositions à l'erdafitinib inférieures à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée.

Une atrophie de la cornée (amincissement de l'épithélium de la cornée) a été observée chez le rat et une atrophie des glandes lacrymales, modifications du pelage et des ongles, ainsi que des modifications dentaires après 3 mois de traitement, ont été observées chez le rat et le chien. Une perturbation de l'homéostasie du phosphate a été observée chez le rat et le chien à des expositions inférieures aux expositions humaines à toutes les doses étudiées.

Des minéralisations des tissus mous (à l'exception de la minéralisation de l'aorte chez les chiens) et la dysplasie chondroïde chez les rats et les chiens, ainsi que l'atrophie de la glande mammaire chez les rats, se sont partiellement ou totalement rétablies à la fin d'une période de récupération de 4 semaines sans médicament.

L'erdafitinib est un bloqueur du gène intrinsèque humain *human ether-a-go-go related gene* (hERG) ayant la possibilité d'induire une arythmie qui s'est traduite par une repolarisation prolongée (intervalle QT corrigé) après administration intraveineuse chez le chien et le cobaye anesthésiés, et après administration orale chez le chien conscient. La dose sans effet représente une marge de sécurité de 2,4 par rapport à la concentration plasmatique maximale libre (C_{max}, u) à l'état d'équilibre clinique pour une dose de 9 mg administrée une fois par jour.

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène de l'erdafitinib. L'erdafitinib a été considéré comme non génotoxique dans le panel standard d'essais de génotoxicité selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Toxicologie pour la reproduction

L'erdafitinib s'est révélé tératogène et embryotoxique chez le rat à des expositions inférieures aux expositions humaines. La toxicité fœtale était caractérisée par des malformations des mains et des pieds et des malformations de certains vaisseaux sanguins principaux, tels que l'aorte (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Fertilité

L'erdafitinib n'a pas fait l'objet d'études de fertilité dédiées chez l'animal. Cependant, dans l'étude de toxicologie générale de 3 mois, l'erdafitinib a montré des effets sur les organes reproducteurs femelles (nécrose des corps jaunes) chez les rats à une exposition proche de l'ASC chez les patients à la dose maximale recommandée de 9 mg, QD.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Balversa 3 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium (E572)

Mannitol (E421)

Méglumine

Cellulose microcristalline (E460)

Pelliculage (Opadry amb II)

Monocaprylocaprate de glycérol de type I

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Laurylsulfate de sodium

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Balversa 4 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E572)
Mannitol (E421)
Méglumine
Cellulose microcristalline (E460)

Pelliculage (Opadry amb II)

Monocaprylocaprate de glycérol de type I
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Laurylsulfate de sodium
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Balversa 5 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E572)
Mannitol (E421)
Méglumine
Cellulose microcristalline (E460)

Pelliculage (Opadry amb II)

Monocaprylocaprate de glycérol de type I
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Laurylsulfate de sodium
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacon en PEHD (polyéthylène haute densité) muni d'une fermeture de sécurité enfant en PP (polypropylène) et d'un scellage par induction. Chaque boîte contient un flacon avec 28, 56 ou 84 comprimés pelliculés.

Comprimé de 3 mg :

- Chaque boîte de 56 comprimés pelliculés contient un flacon de 56 comprimés.

- Chaque boîte de 84 comprimés pelliculés contient un flacon de 84 comprimés.

Comprimé de 4 mg :

- Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés contient un flacon de 28 comprimés.
- Chaque boîte de 56 comprimés pelliculés contient un flacon de 56 comprimés.

Comprimé de 5 mg :

- Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés contient un flacon de 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/003
EU/1/24/1841/004
EU/1/24/1841/008
EU/1/24/1841/009
EU/1/24/1841/011

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

Date de première autorisation : 22 août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE 3 mg (FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Balversa 3 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'erdafitinib.

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

56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale. Avalez le comprimé entier.

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

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

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

EXP

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

Jeter tout contenu inutilisé de façon appropriée conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/003 56 comprimés pelliculés
EU/1/24/1841/004 84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

balversa 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON 3 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Balversa 3 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 3 mg d'erdafitinib.

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

56 comprimés
84 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale. Avalez le comprimé entier.

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

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

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

EXP

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/003 56 comprimés
EU/1/24/1841/004 84 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE 4 mg (FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Balversa 4 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg d'erdafitinib.

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

28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale. Avalez le comprimé entier.

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

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

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

EXP

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

Jeter tout contenu inutilisé de façon appropriée conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/008 28 comprimés pelliculés
EU/1/24/1841/009 56 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

balversa 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON 4 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Balversa 4 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4 mg d'erdafitinib.

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

28 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale. Avalez le comprimé entier.

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

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

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

EXP

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/008 28 comprimés
EU/1/24/1841/009 56 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE 5 mg (FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Balversa 5 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'erdafitinib.

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

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale. Avalez le comprimé entier.

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

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

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

EXP

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

Jeter tout contenu inutilisé de façon appropriée conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

balversa 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON 5 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Balversa 5 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'erdafitinib.

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

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale. Avalez le comprimé entier.

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

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

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

EXP

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1841/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Balversa 3 mg comprimés pelliculés
Balversa 4 mg comprimés pelliculés
Balversa 5 mg comprimés pelliculés
erdafitinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

Que contient cette notice ? :

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

1. Qu'est-ce que Balversa et dans quels cas est-il utilisé

Balversa est un médicament contre le cancer qui contient la substance active erdafitinib. Il appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs de la tyrosine kinase ».

Balversa est utilisé chez l'adulte pour traiter le carcinome urothélial (cancer de la vessie et des voies urinaires) qui est localement avancé (qui s'est propagé à proximité) et qui est non résécable (c'est-à-dire qu'il ne peut pas être retiré par chirurgie) ou métastatique (c'est-à-dire qu'il s'est propagé à d'autres parties du corps).

Il est utilisé quand le cancer :

- présente des altérations du gène du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (*FGFR3*), et
- s'est aggravé après un traitement appelé immunothérapie.

Balversa ne doit être utilisé que si les cellules cancéreuses présentent une modification au niveau du gène du *FGFR3*. Avant de commencer le traitement, votre médecin effectuera un test pour déterminer si vous êtes porteurs de telles modifications au niveau du gène du *FGFR3* afin de s'assurer que ce médicament est adapté à votre cas.

La substance active de Balversa, l'erdafitinib, agit en bloquant des protéines de l'organisme appelées tyrosine kinases du FGFR. Cela permet de ralentir ou d'arrêter la croissance des cellules cancéreuses qui ont des récepteurs *FGFR3* anormaux résultant de changements dans le gène *FGFR3*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Balversa

Ne prenez jamais Balversa si

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Balversa si vous :

- avez un taux élevé de phosphates dans le sang.
- avez des problèmes de la vision ou des problèmes oculaires.
- êtes enceinte.
- êtes une femme en âge de procréer.

Problèmes oculaires (vue)

Balversa augmente le risque de rétinopathie séreuse centrale (RSC, une affection dans laquelle un liquide s'accumule et sépare la macula, la partie centrale de la rétine à l'arrière de l'œil, provoquant une vision floue et déformée). Le risque de RSC est plus élevé chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

- Avant de commencer le traitement par Balversa, vous aurez un examen des yeux approfondi comprenant des tests pour contrôler votre vision, votre rétine et la structure de vos yeux.
- Votre médecin surveillera étroitement vos yeux en effectuant des examens mensuels pendant les 4 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois par la suite.
- Si vous présentez des symptômes de vision anormale, votre médecin procédera à un examen des yeux en urgence.
- Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de RSC, notamment une vision floue ou une vision périphérique (latérale) réduite, une tache sombre dans votre vision centrale, une vision centrale déformée, où les lignes semblent tordues ou courbées, des objets qui semblent plus petits ou plus éloignés qu'ils ne le sont en réalité, des couleurs qui semblent délavées, des corps flottants ou des taches se déplaçant dans votre champ de vision, des éclairs de lumière ou l'impression de regarder à travers un rideau. Voir également le paragraphe « Effets indésirables les plus importants » dans la rubrique 4.
- Si vous présentez une RSC pendant le traitement par Balversa, votre médecin peut être amené à interrompre temporairement votre traitement. Il arrêtera définitivement votre traitement si les symptômes ne disparaissent pas dans les 4 semaines ou s'ils sont très graves.

Pendant le traitement par Balversa, vous devez utiliser un collyre ou un gel ophtalmique régulièrement pour prévenir la sécheresse oculaire et la traiter.

Taux élevés de phosphates dans le sang (hyperphosphatémie)

Balversa peut provoquer une augmentation du taux de phosphates (hyperphosphatémie) dans le sang. Il s'agit d'un effet indésirable connu du Balversa qui survient généralement dans les premières semaines suivant le début du traitement. Cela peut entraîner une accumulation de minéraux tels que le calcium dans vos tissus mous, une calcinose cutanée (une accumulation de calcium dans la peau, provoquant des bosses ou des nodules durs) et une calcinose non urémique (une affection rare de la peau qui provoque des ulcères cutanés douloureux dus à une accumulation de calcium dans les vaisseaux sanguins).

- Votre médecin surveillera votre taux de phosphates dans le sang pendant le traitement. Il peut vous conseiller de limiter votre consommation d'aliments riches en phosphates et d'éviter de prendre d'autres médicaments susceptibles d'augmenter votre taux de phosphates.
- La prise de suppléments de vitamine D n'est pas recommandée pendant le traitement par Balversa, car elle peut également contribuer à augmenter les taux de phosphates et de calcium.
- Si votre taux de phosphates dans le sang devient trop élevé, votre médecin peut vous suggérer de prendre des médicaments pour aider à le contrôler.
- Si vous présentez un taux élevé de phosphates dans le sang, votre médecin peut être amené à ajuster la dose de Balversa ou à arrêter complètement votre traitement.

- Informez immédiatement votre médecin si vous présentez les symptômes suivants, qui peuvent être le signe d'une hyperphosphatémie :
 - des lésions cutanées douloureuses,
 - des crampes musculaires,
 - un engourdissement, ou
 - des picotements autour de la bouche.

Troubles de la peau

Pendant le traitement par Balversa, vous pouvez avoir des démangeaisons, une sécheresse de la peau ou des rougeurs, des gonflements, la peau qui pèle ou une sensibilité, principalement au niveau des mains ou des pieds (« syndrome mains-pieds »). Vous devez surveiller votre peau et éviter toute exposition inutile au soleil, l'utilisation excessive de savon et les bains. Vous devez utiliser régulièrement des crèmes hydratantes et éviter les produits parfumés.

Photosensibilité

Pendant le traitement par Balversa, vous pouvez devenir plus sensible à la lumière du soleil. Cela peut entraîner des lésions cutanées. Vous devez être prudent et prendre des précautions lorsque vous passez du temps au soleil. Les précautions peuvent inclure le port de vêtements qui couvrent la peau et l'utilisation d'un écran solaire pour vous protéger des rayons nocifs du soleil.

Troubles unguéaux

Pendant le traitement par Balversa, il est possible que vos ongles se séparent du lit de l'ongle, que la peau autour de l'ongle soit infectée ou que vos ongles soient décolorés. Vous devez surveiller vos ongles pour détecter tout signe d'infection et mettre en place des traitements préventifs pour les ongles tels qu'une bonne hygiène et l'utilisation de fortifiants pour les ongles en vente libre.

Troubles muqueux

Pendant le traitement par Balversa, vous pouvez avoir une sécheresse de la bouche ou des lésions buccales. Vous devez avoir une bonne hygiène buccale et éviter les aliments épicés ou acides pendant le traitement par Balversa.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. En effet, les données concernant l'utilisation de Balversa sont insuffisantes dans cette catégorie d'âge. Voir rubrique 4 pour plus d'informations.

Autres médicaments et Balversa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. La prise de Balversa avec certains autres médicaments peut affecter le mode d'action de Balversa et peut provoquer des effets indésirables.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'efficacité de Balversa en réduisant la quantité de Balversa dans le sang :

- carbamazépine (utilisée pour traiter l'épilepsie)
- rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
- phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie)
- millepertuis (utilisé pour traiter la dépression)

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de Balversa en augmentant la quantité de Balversa dans le sang :

- fluconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- itraconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- posaconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- voriconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- miconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)

- céléritinib (utilisé pour traiter le cancer du poumon)
- clarithromycine (utilisée pour traiter les infections)
- télithromycine (utilisée pour traiter les infections)
- elvitégravir (utilisé pour traiter le VIH)
- ritonavir (utilisé pour traiter le VIH)
- paritaprévir (utilisé pour traiter l'hépatite)
- saquinavir (utilisé pour traiter le VIH)
- néfazodone (utilisé pour traiter la dépression)
- nelfinavir (utilisé pour traiter le VIH)
- tipranavir (utilisé pour traiter le VIH)
- lopinavir (utilisé pour traiter le VIH)
- amiodarone (utilisée pour traiter l'arythmie)
- pipérine (utilisée comme complément)

Balversa peut augmenter le risque d'effets indésirables de certains autres médicaments en augmentant la quantité de ces médicaments dans le sang. Ceux-ci incluent :

- midazolam (utilisé pour traiter les crises d'épilepsie)
- contraceptifs hormonaux
- colchicine (utilisée pour traiter la goutte)
- digoxine (pour traiter certaines arythmies ou l'insuffisance cardiaque)
- dabigatran (utilisé comme anticoagulant)
- apixaban (utilisé comme anticoagulant)

Balversa avec des aliments

Ne prenez pas Balversa avec du pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères), c'est-à-dire ne les mangez pas, ne buvez pas leur jus ou ne prenez pas un complément qui pourrait en contenir. En effet, cela peut augmenter la quantité de Balversa dans votre sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin **avant** de prendre ce médicament.

Information pour les femmes

- Grossesse
 - Balversa peut nuire au bébé à naître.
 - Vous ne devez pas utiliser Balversa pendant la grossesse, sauf indication contraire de votre médecin.
 - Vous ne devez pas débiter une grossesse pendant le traitement par Balversa et pendant 1 mois après la dernière dose de Balversa.
 - Informez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte.
- Test de grossesse
 - Votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant que vous ne commenciez le traitement par Balversa.
- Contraception
 - Balversa peut réduire l'efficacité de certaines méthodes de contraception. Consultez votre médecin pour discuter des méthodes de contraception appropriées pendant le traitement par Balversa. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après le traitement par Balversa.
- Allaitement
 - N'allaiter pas pendant le traitement par Balversa et pendant 1 mois après la dernière dose de ce médicament.

Information pour les hommes

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace (préservatif) pendant le traitement par Balversa et pendant 1 mois après la dernière dose. De plus, vous ne devez pas donner ou conserver de sperme pendant le traitement et pendant 1 mois après la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des problèmes oculaires ont été signalés chez des patients qui prenaient Balversa. Si vous avez des problèmes affectant votre vue, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que votre vue redevienne normale.

Balversa contient du sodium

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

3. Comment prendre Balversa

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

Quelle quantité prendre ?

Votre médecin déterminera la dose et la fréquence à laquelle vous devez prendre ce médicament.

- La dose initiale recommandée de Balversa est de 8 mg une fois par jour par voie orale.
 - Vous pouvez être amenés à prendre un comprimé de 5 mg et un comprimé de 3 mg ou deux comprimés de 4 mg pour obtenir cette dose.

Après environ 2 semaines de prise de Balversa, votre médecin effectuera une analyse sanguine. Cette analyse a pour but de vérifier le taux de phosphates dans votre sang.

- En fonction des résultats de cette analyse sanguine et de l'apparition ou non d'effets indésirables, votre médecin pourra augmenter votre dose à 9 mg par jour.

Il peut également décider de diminuer la dose si vous présentez certains effets indésirables tels que des plaies dans la bouche, des rougeurs, des gonflements, la peau qui pèle ou une sensibilité, principalement au niveau des mains ou des pieds, l'ongle qui se sépare du lit de l'ongle, un taux élevé de phosphates dans le sang.

Prise de ce médicament

- Avalez les comprimés de Balversa entiers.
- Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.
- Essayez de prendre ce médicament à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous souvenir de le prendre.
- Si vous vomissez, ne prenez pas d'autre comprimé. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.

Si vous avez pris plus de Balversa que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de Balversa, appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Balversa

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible le jour même. Prenez votre dose habituelle de Balversa le jour suivant.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser une dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Balversa

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'approbation de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus importants

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves ci-dessous :

Rétinopathie séreuse centrale (**très fréquente** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Les symptômes suivants peuvent être le signe d'une RSC :

- vision floue ou vision périphérique (sur le côté) réduite - peut être causée par une accumulation de liquide sous la rétine ou par la rétine qui se sépare des couches de cellules à l'intérieur.
- tache sombre dans la vision centrale
- vision centrale déformée, où les lignes semblent tordues ou courbées
- des objets qui semblent plus petits ou plus éloignés qu'ils ne le sont en réalité
- couleurs qui semblent délavées
- des corps flottants ou des taches se déplaçant dans votre champ de vision, éclairs de lumière ou impression de regarder à travers un rideau.

Hyperphosphatémie (**très fréquents** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Le symptôme suivant peut être le signe d'une hyperphosphatémie :

- un taux élevé de phosphates dans le sang

Troubles de l'ongle (**très fréquents** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Les symptômes suivants peuvent être le signe d'un trouble de l'ongle :

- ongles qui se séparent du lit de l'ongle (onycholyse)
- infection de la peau autour de l'ongle (périonyxis)
- mauvaise formation de l'ongle (trouble unguéal)
- ou ongles décolorés (altération de la couleur unguéale)

Troubles de la peau (**très fréquents** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Les symptômes suivants peuvent être le signe d'un trouble de la peau :

- rougeur, gonflement, peau qui pèle ou sensibilité, principalement au niveau des mains ou des pieds (« syndrome main-pied »)
- perte des cheveux (alopécie)
- sécheresse de la peau

Troubles muqueux (**très fréquents** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

Les symptômes suivants peuvent être le signe d'un trouble muqueux :

- plaies dans la bouche (stomatite)
- bouche sèche

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des signes ci-dessus de « rétinopathie séreuse centrale », d'« hyperphosphatémie », de « troubles de l'ongle », de « troubles de la peau » ou de « troubles muqueux ».

Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Balversa ou vous adresser à un spécialiste si vous avez des problèmes oculaires ou visuels.

D'autres effets indésirables peuvent survenir selon les fréquences suivantes :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- diarrhée
- diminution de l'appétit
- modification du sens du goût, les aliments ayant un goût métallique, aigre ou amer (dysgueusie)

- perte de poids
- constipation
- se sentir mal (nausée)
- vomissements
- douleurs à l'estomac
- sécheresse au niveau des yeux
- se sentir faible et très fatigué
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- augmentation du taux de « créatinine » dans le sang (créatinine sanguine augmentée)
- augmentation du taux de l'enzyme hépatique « alanine aminotransférase » dans le sang (ALAT augmentée)
- augmentation du taux de l'enzyme hépatique « aspartate aminotransférase » dans le sang (ASAT augmentée)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- saignements de nez (épistaxis)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur des ongles
- stries ou cassures de l'ongle ou des ongles
- peau très sèche
- peau craquelée, épaissie ou squameuse
- démangeaisons ou éruptions cutanées avec démangeaisons (eczéma)
- croissance ou apparence anormale sur la peau
- rash
- yeux secs ou enflammés (conjonctivite)
- ulcères ou inflammation de la partie avant de l'œil (« cornée »)
- opacification du cristallin (cataracte)
- paupières rouges et gonflées
- larmolement
- taux élevé de calcium dans le sang
- faible taux de phosphates dans le sang
- sécheresse nasale
- indigestion (dyspepsie)
- diminution soudaine de la fonction rénale
- taux élevé de l'hormone « parathyroïde » (PTH) (hyperparathyroïdisme)
- insuffisance rénale (insuffisance rénale)
- problèmes rénaux (atteinte de la fonction rénale)
- lésions du foie (cytolyse hépatique)
- fonction hépatique anormale
- taux élevé de « bilirubine » dans le sang

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- saignement sous l'ongle
- gêne ou douleur au niveau de l'ongle
- réaction cutanée
- amincissement de la peau
- rougeur sur la paume des mains
- sécheresse des membranes (y compris le nez, la bouche, les yeux, le vagin)
- dépôts de calcium dans les vaisseaux sanguins, qui peuvent entraîner des caillots sanguins, des ulcères cutanés et des infections graves

Consultez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Balversa peut provoquer une accélération de la croissance, une croissance irrégulière des articulations de la hanche ou des lésions chez les patients pédiatriques (< 18 ans). Si vous ou votre enfant ressentez une douleur à la hanche ou au genou, ou si vous boitez de manière inexplicée, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Balversa

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Balversa

- La substance active est l'erdafitinib.
- Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg, 4 mg ou 5 mg d'erdafitinib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium (E572), mannitol (E421), méglumine et cellulose microcristalline (E460).
 - Pelliculage (Opadry amb II) : monacrylate de glycérol de type I, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) (pour les comprimés de 4 mg et 5 mg uniquement), oxyde de fer noir (E172) (pour les comprimés de 5 mg uniquement).

Comment se présente Balversa et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Balversa 3 mg sont jaunes, de forme ronde et biconvexe, portant l'inscription « 3 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Balversa 4 mg sont orange, de forme ronde et biconvexe, portant l'inscription « 4 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Balversa 5 mg sont bruns, de forme ronde et biconvexe, portant l'inscription « 5 » sur une face et « EF » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Balversa se présentent en flacon munis d'une fermeture de sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Flacon :

Les comprimés se présentent dans un flacon en plastique avec fermeture de sécurité enfant. Chaque flacon contient 28, 56 ou 84 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Comprimé de 3 mg :

- Chaque boîte de 56 comprimés pelliculés contient un flacon de 56 comprimés.
- Chaque boîte de 84 comprimés pelliculés contient un flacon de 84 comprimés.

Comprimé de 4 mg :

- Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés contient un flacon de 28 comprimés.
- Chaque boîte de 56 comprimés pelliculés contient un flacon de 56 comprimés.

Comprimé de 5 mg :

- Chaque boîte de 28 comprimés pelliculés contient un flacon de 28 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italie

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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