SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

ERDAFITINIB - Balversa®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases Pan-FGFR (1 à 4)	3- 4- 5 mg	

Indications AMM

Carcinome urothélial 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.

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées en présence d'une mutation ou fusion des gènes FGFR et en progression après échec des traitements standards.

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas	
En continu	

- Posologie:
- Palier 1 de J1 à J21 : posologie à **8 mg x 1/jour**
- Palier 2 à partir de J22 et + : posologie à **9 mg x 1/jour** (si phosphate sérique <9 mg/dL, en l'absence d'autres toxicités liées au médicament)
- Le taux de phosphates sériques doit être évalué entre le 14e et le 21e jour après le début du traitement.
- Adaptation de la posologie par palier jusqu'à 4 mg x1/jour en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : prendre la prise oubliée, si retard < 12 h
- En cas de vomissements :ne pas prendre de prise supplémentaire mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être coupés, broyés, dispersés ou mâchés
- Comprimés à prendre, **à heure fixe**, pendant ou en dehors d'un repas
- Conservation < 25 °C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier.

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible **en pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Biologiques			
Anémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS
Hyperphosphatémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la phosphatémie entre le 14e et le 21e jour après le début du traitement puis une fois par mois. Des adaptations de dose peuvent être nécessaires en cas d'hyperphosphatémie. Contrôler la consommation de phosphates à 600-800 mg/j (principales sources alimentaires de phosphore : lait de vache et les produits laitiers, les œufs, les oléagineux, le poisson, les abats (principalement le foie) et la viande. Prescription possible d'un chélateur (si phosphatémie > 7mg/dL ou 2,3 mmol/L).
Augmentation de la créatinémie, de la kaliémie, de la calcémie, hyponatrémie, hypomagnésémie			Surveillance par un bilan régulier
Anomalie du bilan hépatique			Surveillance par un bilan régulier
Ophtalmologique			
Sécheresse	TRES FREQUENT	1 à 4	Prescription d'un traitement prophylactique contre la sécheresse oculaire. Consultation ophtalmologue régulière.
Vision floue, larmoiement	TRES FREQUENT	1 à 2	
Rétinopathies, décollement séreux de la rétine	TRES FREQUENT	1 à 4	Examen ophtalmologique avant mise sous traitement qui servira de référence aux examens suivants, comprenant notamment une tomographie par cohérence optique (TCO). Examen régulier (tous les mois pendant les 4 premiers mois puis tous les trimestres, ou immédiatement en cas d'urgence) avec mesure de l'acuité visuelle. Peut-être sévère Arrêt du traitement si cas sévère avec reprise à posologie réduite.
Affection de la peau et des tissus mous			
Onycholyse, Périonyxis	TRES FREQUENT	1 à 4	
Sécheresse cutanée	TRES RARE	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
Syndrome main pied	FREQUENT	1 à 4	Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytique à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires. Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées.
Alopécie	TRES FREQUENT	1 à 2	
Décoloration des ongles	TRES FREQUENT	1 à 2	
Photosensibilisation			Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total
Epistaxis	TRES FREQUENT		
Sécheresse nasale	FREQUENT		

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Gastro-intestinales			
Diarrhée	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitages, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide, iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants
Douleurs abdominales	TRES FREQUENT	1 à 4	
Sécheresse buccale			
Généraux			
Fatigue	TRES FREQUENT	1 à 4	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
Fièvre	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la température. Consultation médicale si t°C > 38,5°C
Perte d'appétit	TRES FREQUENT	1 à 2	
Système nerveux			
Dysgueusie	TRES FREQUENT		Alimentation tiède ou froide, ustensiles de cuisine métalliques à éviter.
Infections			
Paronychie	TRES FREQUENT	1 à 4	Traumatismes à éviter, coupure des ongles droits et pas trop courts. Traitement possible par antiseptique et corticoïdes locaux.
Infection urinaire, Conjonctivite	TRES FREQUENT	1 à 4	

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère
- **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Un traitement alternatif doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
- **Patients âgés** : Aucune adaptation posologique pour les patients âgés de 65 ans ou plus.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Bilan biologique

NFS, phosphatémie doit être évalué entre le 14e et le 21e jour après le début du traitement.

Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et 1 mois après. Allaitement contre-indiqué pendant le traitement et 1 mois après.

Surveillance clinique

Un examen ophtalmologique est recommandé avant de débuter le traitement puis tous les mois pendant les 4 premiers mois et tous les 3 mois par la suite.

Métabolismes et transporteurs

	2C9	3A4/5	P-gp	OCT2
Substrat				
Inducteur		❗		
Inhibiteur		❗		

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
❗	Compte-tenu du double profil du DCI ERDAFITINIB (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Effets d'autres médicaments sur l'erdafitinib:

- Avec les inhibiteurs modérés du CYP 2C9 et puissants du CYP 3A4 : **augmentation possible des concentrations plasmatiques de l'erdafitinib pouvant majorer ses effets indésirables**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone [3A4, 2C9], diltiazem [3A4] , verapamil [3A4] **Antifongiques azolés** : fluconazole [3A4, 2C9], kétoconazole, [3A4] voriconazole [3A4], etc. **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine [3A4], télithromycine [3A4], etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : ritonavir [3A4], lopinavir/ritonavir [3A4], etc. **Antibiotiques autres :** métronidazole [2C9], cotrimoxazole [2C9] **Autres** : Cimétidine [3A4, 2C9], métronidazole [2C9]	**Conseil(s) :** Association non recommandée. Surveillance clinique en cas d'association. Réduire la dose de l'erdafitinib au palier de dose inférieur en fonction de la tolérance.

- Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 et faible 2C9 : **diminution possible des concentrations plasmatiques de l'erdafitinib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine [3A4, 2C9], oxcarbazépine[3A4], phénytoïne [3A4, 2C9], fosphénytoïne, phénobarbital[3A4], primidone[3A4] **Antibiotiques** : rifampicine [3A4, 2C9], rifabutine[3A4] **Autres** : efavirenz [3A4], bosentan [3A4], dexamethasone (usage systémique) [3A4], alcool [2C9]	**Conseil(s) :** Association non recommandée. Surveillance clinique en cas d'association. Augmentation possible de la posologie par palier en fonction de la tolérance et de la phosphatémie sans dépasser 9 mg/jour.

ADDITION DES EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX ET DES AUTRES MEDICAMENTS

- Avec les agents modifiants le taux de phosphate

Chélateurs : carbonate de lanthane, acétate de calcium, sevelamer, Vitamine D, potassium, phosphate, calcium Médicaments contenant du phosphate : laxatifs, lavements	**Conseil(s) :** Eviter l'association pendant la période de titration

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Effets de l'erdafitinib sur d'autres médicaments :

- Avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite : **Augmentation ou diminution possible d'exposition à ces traitements**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK** : warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	**Conseil(s) :** Association à éviter. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association.

- Avec les subtrats de P-gp : **augmentation possible des concentrations plasmatiques des substrats**

Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran **Antirétroviraux** : saquinavir, maraviroc **Immunodépresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus, lopéramide, ondansétron	**Conseil(s) :** Association à éviter. En cas d'association, espacer les prises de 6 h entre l'erdafitinib et les substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit.

ADDITION DES EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX ET DES AUTRES MEDICAMENTS

Médicaments pouvant allonger l'intervalle QT

Médicaments hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques** : quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1** **Anti-infectieux** : cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,etc **Neuroleptiques** : amilsupride, chlorpromazine, clozapine,cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres** : antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :**

Aucune adaptation posologique en cas d'association. Surveillance rapprochée de la fonction cardiaque.

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge.

Inducteur du CYP3A4 : Millepertuis, ail, aubépine, échinacée, kava kava, menthe verte, sauge

Inhibiteur de P-gp : Pamplemousse, pomelo, thé

Inducteur de P-gp : Millepertuis

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com