

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Balversa 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Balversa 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Balversa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Balversa 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg erdafitinib.

Balversa 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg erdafitinib.

Balversa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg erdafitinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Δισκία των 3 mg
Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 7,6 mm, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «3» στη μία πλευρά και την ένδειξη «EF» στην άλλη πλευρά.

Δισκία των 4 mg
Πορτοκαλί, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,1 mm, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «4» στη μία πλευρά και την ένδειξη «EF» στην άλλη πλευρά.

Δισκία των 5 mg
Καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «5» στη μία πλευρά και την ένδειξη «EF» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Balversa ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC), οι οποίοι φέρουν ευαισθητοποιητικές γενετικές αλλοιώσεις του FGFR3 και έχουν λάβει στο παρελθόν τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας που περιέχει έναν αναστολέα PD-1 ή PD-L1, σε θεραπευτικό περιβάλλον μη εγχειρήσιμης ή μεταστατικής νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Balversa θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Πριν από τη λήψη του Balversa, ο ιατρός πρέπει να έχει επιβεβαίωση ευαισθητοποιητικής(ων) αλλοίωσης(ων) του γονιδίου FGFR3 (βλ. παράγραφο 5.1) κατόπιν αξιολόγησης με *in vitro* διαγνωστικό (IVD) ιατροτεχνολογικό προϊόν με σήμανση CE με την αντίστοιχη προβλεπόμενη χρήση. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική επικυρωμένη εξέταση.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Balversa είναι 8 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Αυτή η δόση θα πρέπει να διατηρείται και το επίπεδο των φωσφορικών στον ορό θα πρέπει να αξιολογείται μεταξύ της 14ης και της 21ης ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας. Τιτλοποιήστε προς τα άνω τη δόση σε 9 mg μία φορά ημερησίως, εάν το επίπεδο φωσφορικών στον ορό είναι $<9,0 \text{ mg/dl}$ ($<2,91 \text{ mmol/l}$) και δεν υπάρχει τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο. Αν το επίπεδο των φωσφορικών είναι $9,0 \text{ mg/dl}$ ή υψηλότερο ακολουθήστε τις σχετικές τροποποιήσεις της δόσης στον Πίνακα 2. Μετά την ημέρα 21, το επίπεδο φωσφορικών στον ορό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει την απόφαση για ανοδική τιτλοποίηση.

Εάν εμφανιστεί έμετος οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του Balversa, η επόμενη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται την επόμενη ημέρα.

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Balversa, μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό. Το τακτικό ημερήσιο πρόγραμμα χορήγησης δόσεων του Balversa θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον δισκία για να αναπληρωθεί η δόση που παραλήφθηκε.

Μείωση δόσης και διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών

Για το συνιστώμενο πρόγραμμα μείωσης της δόσης, βλ. Πίνακες 1 έως 5.

Πίνακας 1: Πρόγραμμα μείωσης της δόσης του Balversa

Δόση	1 ^η μείωση δόσης	2 ^η μείωση δόσης	3 ^η μείωση δόσης	4 ^η μείωση δόσης	5 ^η μείωση δόσης
9 mg → (π.χ. τρία δισκία των 3 mg)	8 mg (π.χ. δύο δισκία των 4 mg)	6 mg (δύο δισκία των 3 mg)	5 mg (ένα δισκίο των 5 mg)	4 mg (ένα δισκίο των 4 mg)	Διακοπή
8 mg → (π.χ. δύο δισκία των 4 mg)	6 mg (δύο δισκία των 3 mg)	5 mg (ένα δισκίο των 5 mg)	4 mg (ένα δισκίο των 4 mg)	Διακοπή	

Διαχείριση υπερφωσφαταιμίας

Η υπερφωσφαταιμία είναι μια αναμενόμενη, παροδική φαρμακοδυναμική επίδραση των αναστολέων του FGFR (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1). Οι συγκεντρώσεις των φωσφορικών θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την πρώτη δόση και στη συνέχεια να παρακολουθούνται μηνιαίως. Για αυξημένες συγκεντρώσεις φωσφορικών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Balversa, θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 2. Για αυξημένες συγκεντρώσεις φωσφορικών που επιμένουν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης ενός

δεσμευτή φωσφορικών που δεν περιέχει ασβέστιο (π.χ. ανθρακική σεβελαμέρη) όπως απαιτείται (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης με βάση τις συγκεντρώσεις φωσφορικών στον ορό με τη χρήση του Balversa μετά από ανοδική τιτλοποίηση

Συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό	Διαχείριση του Balversa
Για συγκεντρώσεις φωσφορικών $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), περιορίστε τη λήψη φωσφορικών στα 600-800 mg/ημέρα.	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Συνεχίστε τη θεραπεία με το Balversa. Ξεκινήστε φωσφοροδεσμευτικό με την τροφή μέχρις ότου το επίπεδο των φωσφορικών να γίνει <7,00 mg/dl. Θα πρέπει να εφαρμόζεται μείωση της δόσης όταν τα φωσφορικά στον ορό παραμένουν σε επίπεδο $\geq 7,00$ mg/dl για διάστημα 2 μηνών ή σε περίπτωση πρόσθετων ανεπιθύμητων συμβάντων ή πρόσθετων διαταραχών ηλεκτρολυτών που συνδέονται με παρατεταμένη υπερφωσφαταιμία.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Balversa μέχρις ότου το επίπεδο των φωσφορικών στον ορό να επανέλθει στα <7,00 mg/dl (συνιστάται εβδομαδιαία εξέταση). Ξεκινήστε φωσφοροδεσμευτικό με την τροφή μέχρις ότου το επίπεδο των φωσφορικών στον ορό να επανέλθει στα <7,00 mg/dl. Ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1). Θα πρέπει να εφαρμοστεί μείωση της δόσης όταν τα φωσφορικά στον ορό παραμένουν σε επίπεδο $\geq 9,00$ mg/dl για διάστημα 1 μήνα ή σε περίπτωση πρόσθετων ανεπιθύμητων συμβάντων ή πρόσθετων διαταραχών ηλεκτρολυτών που συνδέονται με παρατεταμένη υπερφωσφαταιμία.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με Balversa μέχρις ότου το επίπεδο των φωσφορικών στον ορό να επανέλθει στα <7,00 mg/dl (συνιστάται εβδομαδιαία εξέταση). Ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία στο πρώτο επίπεδο μείωσης της δόσης (βλ. Πίνακα 1). Εάν τα φωσφορικά στον ορό διατηρούνται σε επίπεδο $\geq 10,00$ mg/dl για >2 εβδομάδες, το Balversa θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Ιατρική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).
Σημαντική μεταβολή από τη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη ή υπασβεσταιμία Βαθμού 3 λόγω υπερφωσφαταιμίας.	Το Balversa θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Ιατρική αντιμετώπιση ως ενδείκνυται κλινικά.

Διαχείριση διαταραχών του οφθαλμού

Η θεραπεία με Balversa θα πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται βάσει της τοξικότητας που σχετίζεται με το erdafitinib, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Κατευθυντήρια οδηγία για τη διαχείριση διαταραχών του οφθαλμού με τη χρήση του Balversa

Βαθμονόμηση της βαρύτητας	Διαχείριση της δόσης του Balversa
Βαθμού 1 Ασυμπτωματική νόσος ή με ήπια συμπτώματα· μόνο κλινικές ή διαγνωστικές παρατηρήσεις, ή μη φυσιολογικό τεστ πλέγματος Amsler.	Παραπέμψτε για οφθαλμολογική εξέταση (ΟΕ). Εάν δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή ΟΕ μέσα σε διάστημα 7 ημερών, διακόψτε προσωρινά το Balversa έως ότου να μπορέσει να διεξαχθεί ΟΕ. Εάν από την ΟΕ δεν προκύψουν ενδείξεις οφθαλμικής τοξικότητας, συνεχίστε το Balversa στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν η διάγνωση από την ΟΕ είναι κερατίτιδα ή ανωμαλία του αμφιβληστροειδούς (π.χ. CSR ^a), διακόψτε προσωρινά το Balversa μέχρι την αποκατάσταση. Εάν είναι αναστρέψιμη μέσα σε 4 εβδομάδες, σύμφωνα με ΟΕ, συνεχίστε με την επόμενη χαμηλότερη δόση. Μετά την επανέναρξη του Balversa, παρακολουθείτε για επανεμφάνιση κάθε 1-2 εβδομάδες διάστημα ενός μήνα και ως ενδείκνυται κλινικά στη συνέχεια. Εξετάστε το ενδεχόμενο νέας κλιμάκωσης της δόσης σε περίπτωση μη επανεμφάνισης.
Βαθμού 2 Μέτρια· περιορίζει τις κατάλληλες για την ηλικία λειτουργικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ΔΚΖ).	Αμέσως, διακόψτε προσωρινά το Balversa και παραπέμψτε τον ασθενή για ΟΕ. Εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις οφθαλμικής τοξικότητας, ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με erdafitinib στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης μετά την αποκατάσταση. Εάν υπάρξει αποκατάσταση (πλήρης αποκατάσταση ή σταθεροποίηση και απουσία συμπτωμάτων) εντός 4 εβδομάδων, σύμφωνα με ΟΕ, ξεκινήστε εκ νέου το Balversa στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Μετά την επανέναρξη του Balversa, παρακολουθείτε για επανεμφάνιση κάθε 1 έως 2 εβδομάδες για διάστημα ενός μήνα και ως ενδείκνυται κλινικά στη συνέχεια.
Βαθμού 3 Βαριά ή ιατρικά σημαντική, αλλά όχι άμεσα απειλητική για την όραση· περιορίζει τις ΔΚΖ αυτοφροντίδας.	Αμέσως, διακόψτε προσωρινά το Balversa και παραπέμψτε τον ασθενή για ΟΕ. Εάν υπάρξει αποκατάσταση (πλήρης αποκατάσταση ή σταθεροποίηση και απουσία συμπτωμάτων) εντός 4 εβδομάδων, τότε το Balversa μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου σε δόση μειωμένη κατά 2 επίπεδα. Μετά την επανέναρξη του Balversa, παρακολουθείτε για επανεμφάνιση κάθε 1 έως 2 εβδομάδες για διάστημα ενός μήνα και ως ενδείκνυται κλινικά στη συνέχεια. Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Balversa σε περίπτωση επανεμφάνισης.
Βαθμού 4 Συνέπειες απειλητικές για την όραση· τύφλωση (20/200 ή χειρότερη).	Διακόψτε οριστικά το Balversa. Παρακολουθήστε έως την πλήρη αποκατάσταση ή τη σταθεροποίηση.

^a Κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (CSR), βλ. παράγραφο 4.4

Μεταβολές των ονύχων, του δέρματος και των βλεννογόνων

Μεταβολές των ονύχων, του δέρματος και των βλεννογόνων έχουν παρατηρηθεί με το Balversa. Η θεραπεία με Balversa θα πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται βάσει της τοξικότητας που σχετίζεται με το erdafitinib, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες των ονύχων, του δέρματος και των βλεννογόνων με τη χρήση του Balversa

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας	Balversa
Διαταραχή ονύχων	Διαχείριση της δόσης του Balversa
Βαθμού 1	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.
Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Balversa, με επαναξιολόγηση σε 1-2 εβδομάδες. Εάν είναι η πρώτη εμφάνιση και υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση εντός 2 εβδομάδων, ξεκινήστε εκ νέου με την ίδια δόση. Εάν υπάρξει υποτροπιάζον συμβάν ή απαιτούνται >2 εβδομάδες για να υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση, τότε ξεκινήστε εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Balversa, με επαναξιολόγηση σε 1-2 εβδομάδες. Όταν υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση, ξεκινήστε εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 4	Διακόψτε το Balversa.
Ξηρό δέρμα και τοξικότητα στο δέρμα	
Βαθμού 1	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.
Βαθμού 2	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.
Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Balversa (για έως 28 ημέρες), με εβδομαδιαίες επαναξιολογήσεις της κλινικής κατάστασης. Όταν υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση, ξεκινήστε εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 4	Διακόψτε το Balversa.
Στοματική βλεννογονίτιδα	
Βαθμού 1	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.
Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά Balversa εάν το άτομο εμφανίζει ταυτόχρονα άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 οι οποίες σχετίζονται με τη χορήγηση erdafitinib. Διακόψτε προσωρινά το Balversa εάν το άτομο βρισκόταν ήδη υπό διαχείριση συμπτωμάτων για περισσότερο από μία εβδομάδα. Εάν η χορήγηση του Balversa διακοπεί προσωρινά, επαναξιολογήστε σε 1-2 εβδομάδες. Εάν αυτή είναι η πρώτη εμφάνιση τοξικότητας και υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση εντός 2 εβδομάδων, ξεκινήστε εκ νέου με την ίδια δόση. Εάν υπάρξει υποτροπιάζον συμβάν ή απαιτούνται >2 εβδομάδες για να υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση, τότε ξεκινήστε εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Balversa, με επαναξιολογήσεις της κλινικής κατάστασης σε 1-2 εβδομάδες. Όταν υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση, ξεκινήστε εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 4	Διακόψτε το Balversa.
Ξηρό στόμα	
Βαθμού 1	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.
Βαθμού 2	Συνεχίστε το Balversa στην τρέχουσα δόση.

Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Balversa (για έως 28 ημέρες), με εβδομαδιαίες επαναξιολογήσεις της κλινικής κατάστασης. Όταν υποχωρήσει σε ≤Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση, ξεκινήστε εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
----------	---

Πίνακας 5: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση του Balversa

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες^α	
Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά το Balversa μέχρι η τοξικότητα να υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση και, στη συνέχεια, μπορείτε να ξεκινήσετε εκ νέου το Balversa με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά.

^α Η προσαρμογή της δόσης ταξινομήθηκε με τη χρήση των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI CTCAEv5.0).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση φαρμακοκινητικές (ΦΚ) αναλύσεις πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Balversa σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Balversa σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρούνται απαραίτητες ειδικές προσαρμογές της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του erdafitinib στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του erdafitinib σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 18 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας περιγράφονται στην παράγραφο 4.8.

Τρόπος χορήγησης

Το Balversa προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ή χωρίς τροφή περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Το γκρέιπφρουτ ή τα πορτοκάλια Σεβίλλης θα πρέπει να αποφεύγονται ενώ παίρνετε Balversa, λόγω ισχυρής αναστολής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οφθαλμικές διαταραχές

Πριν από την έναρξη του Balversa, θα πρέπει να πραγματοποιείται οφθαλμολογική εξέταση αναφοράς που θα περιλαμβάνει εξέταση πλέγματος Amsler, βυθοσκόπηση, οπτική οξύτητα και, εάν είναι διαθέσιμη, οπτική τομογραφία συνοχής (OCT).

Το Balversa μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας (CSR) (ομαδοποιημένος όρος που περιλαμβάνει την αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)), η οποία οδηγεί σε έλλειμμα οπτικού πεδίου (βλ. παράγραφο 4.7 και 4.8). Η συνολική επίπτωση της κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (33,3%) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (28,8%). Συμβάντα RPED αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (6,3%) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (2,1%). Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ιατρικές οφθαλμικές διαταραχές όπως διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε κεντρική ορώδη αμφιβληστροειδοπάθεια, εκφύλισης της ωχράς κηλίδας / του αμφιβληστροειδούς, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και προηγούμενη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Συμπτώματα ξηρού οφθαλμού εμφανίστηκαν στο 16,7% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa και ήταν Βαθμού 3 ή 4 στο 0,3% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή για την ξηροφθαλμία ή θεραπεία με οφθαλμικά αντιερεθιστικά (για παράδειγμα, τεχνητά υποκατάστατα δακρύων, ενυδατικά ή λιπαντικά οφθαλμικά τζελ ή αλοιφές) τουλάχιστον κάθε 2 ώρες κατά τις ώρες εγρήγορσης. Η βαριάς μορφής σχετιζόμενη με τη θεραπεία ξηροφθαλμία θα πρέπει να αξιολογείται από οφθαλμίατρο.

Πραγματοποιείτε μηνιαίες οφθαλμολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης εξέτασης πλέγματος Amsler, κατά τους 4 πρώτους μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες και επείγοντως, ανά πάσα στιγμή, για οφθαλμολογικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε ανωμαλία, ακολουθήστε τις κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης στον Πίνακα 3. Η οφθαλμολογική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας, εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, βυθοσκόπηση και οπτική τομογραφία συνοχής. Στενή παρακολούθηση που περιλαμβάνει κλινικές οφθαλμολογικές εξετάσεις θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς που ξεκίνησαν εκ νέου το Balversa μετά από ένα οφθαλμικό ανεπιθύμητο συμβάν.

Όταν εμφανιστεί CSR το Balversa θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να διακόπτεται οριστικά εάν δεν υποχωρήσει εντός 4 εβδομάδων ή εάν είναι Βαθμού βαρύτητας 4. Για οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακολουθήστε τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2, Διαχείριση οφθαλμικών διαταραχών).

Υπερφωσφαταιμία

Το Balversa μπορεί να προκαλέσει υπερφωσφαταιμία. Η παρατεταμένη υπερφωσφαταιμία μπορεί να οδηγήσει σε επιμετάλλωση μαλακών μορίων, δερματική ασβέστωση, μη ουραιμική ασβεστοποίηση αρτηριοπάθεια, υπασβεστιαιμία, αναιμία, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, μυϊκές κράμπες, δραστηριότητα επιληπτικών κρίσεων, παράταση του διαστήματος QT και αρρυθμίες.

Υπερφωσφαταιμία αναφέρθηκε νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa, με τα περισσότερα συμβάντα να εμφανίζονται εντός των πρώτων 3-4 μηνών και συμβάντα Βαθμού 3 να εμφανίζονται εντός του πρώτου μήνα.

Παρακολουθήστε για υπερφωσφαταιμία καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η διατροφική πρόσληψη φωσφορικών (600-800 mg ημερησίως) θα πρέπει να περιοριστεί και η ταυτόχρονη χρήση παραγόντων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των φωσφορικών στον ορό θα πρέπει να αποφεύγεται για επίπεδα φωσφορικών στον ορό $\geq 5,5$ mg/dl (βλ. παράγραφο 4.2). Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς που λαμβάνουν erdafitinib δεν συνιστάται, λόγω της πιθανής συνεισφοράς της σε αύξηση των επιπέδων των φωσφορικών και του ασβεστίου στον ορό.

Εάν τα φωσφορικά στον ορό είναι πάνω από 7,0 mg/dl, εξετάστε το ενδεχόμενο προσθήκης ενός από στόματος χορηγούμενου φωσφοροδεσμευτικού μέχρις ότου το επίπεδο των φωσφορικών στον ορό να επανέλθει στα <7,0 mg/dl. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής, μείωσης της δόσης ή οριστικής διακοπής του Balversa ανάλογα με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της υπερφωσφαταιμίας, σύμφωνα με τον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση με προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Συνιστάται προσοχή όταν το Balversa χορηγείται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν την πιθανότητα να προκαλέσουν κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου, όπως κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, ιμπουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μακρολιδικά αντιβιοτικά, SSRIs (π.χ. σιταλοπράμη, εσκιταλοπράμη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη και αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη και θειοριδαζίνη).

Υποφωσφαταιμία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa μπορεί να εμφανιστεί υποφωσφαταιμία. Το επίπεδο φωσφορικών στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με erdafitinib και κατά τις διακοπές της θεραπείας με erdafitinib. Εάν το επίπεδο των φωσφορικών στο αίμα πέσει κάτω από το φυσιολογικό, οι αγωγές που μειώνουν τα φωσφορικά και ο διαιτητικός περιορισμός της πρόσληψης φωσφορικών (εάν εφαρμόζονται) θα πρέπει να διακόπτονται. Η βαριά υποφωσφαταιμία μπορεί να εκδηλωθεί με σύγχυση, επιληπτικούς σπασμούς, εστιακά νευρολογικά ευρήματα, καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, μυϊκή αδυναμία, ραβδομυόλυση και αιμολυτική αναιμία. Για τροποποιήσεις της δόσης, βλ. παράγραφο 4.2. Οι αντιδράσεις υποφωσφαταιμίας ήταν Βαθμού 3-4 στο 1,0% των ασθενών.

Διαταραχές των ονύχων

Διαταραχές των νυχιών περιλαμβανομένης της ονυχόλυσης, του αποχρωματισμού όνυχα και της παρωνυχίας μπορούν να εμφανιστούν πολύ συχνά με τη θεραπεία με Balversa (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας των ονύχων. Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν συμβουλές σχετικά με προληπτικές θεραπείες, όπως πρακτικές καλής υγιεινής, μη συνταγογραφούμενα δυναμωτικά νυχιών όπως απαιτείται και παρακολούθηση για σημεία λοίμωξης. Η θεραπεία με Balversa θα πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται βάσει της τοξικότητας που σχετίζεται με το erdafitinib, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4.

Δερματικές διαταραχές

Δερματικές διαταραχές περιλαμβανομένου του ξηρού δέρματος, του συνδρόμου παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES), της αλωπεκίας και του κνησμού μπορούν να εμφανιστούν πολύ συχνά με τη θεραπεία με Balversa (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να τους παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα όπως αποφυγή της περιττής έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και της υπερβολικής χρήσης σαπουνιού και μπάνιου. Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν τακτικά ενυδατικά προϊόντα και να αποφεύγουν τα προϊόντα με άρωμα. Η θεραπεία με Balversa θα πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται βάσει της τοξικότητας που σχετίζεται με το erdafitinib, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4.

Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

Απαιτείται προσοχή κατά την έκθεση στον ήλιο, φορώντας προστατευτικά ρούχα και/ή αντηλιακό λόγω του πιθανού κινδύνου αντιδράσεων φωτοτοξικότητας που σχετίζονται με τη θεραπεία με Balversa.

Διαταραχές των βλεννογόνων

Στοματίτιδα και ξηρό στόμα μπορούν να εμφανιστούν πολύ συχνά με τη θεραπεία με Balversa (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς θα πρέπει να γίνει σύσταση να ζητήσουν ιατρική φροντίδα σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να τους παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα όπως καλή στοματική υγιεινή, στοματικές πλύσεις με μαγειρική σόδα 3 ή 4 φορές την ημέρα όπως απαιτείται και αποφυγή πικάντικων και/ή όξινων τροφών. Η

θεραπεία με Balversa θα πρέπει να διακόπτεται ή να τροποποιείται βάσει της τοξικότητας που σχετίζεται με το erdafitinib, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης, υπονατρίαμία, αύξηση των επιπέδων τρανσαμινασών και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Balversa (βλ. παράγραφο 4.8). Πλήρης γενική εξέταση αίματος και βιοχημεία ορού θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa για την παρακολούθηση αυτών των αλλαγών.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης και τα ευρήματα σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, το erdafitinib είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δοθεί συμβουλή να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6). Στους άνδρες ασθενείς θα πρέπει να γίνει σύσταση να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. προφυλακτικό) και να μην δωρίζουν ή φυλάσσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa (βλ. παράγραφο 4.6).

Πριν από την έναρξη του Balversa συνιστάται η διεξαγωγή τεστ εγκυμοσύνης με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Συνδυασμός με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP2C9 ή του CYP3A4

Για την ταυτόχρονη χρήση του Balversa με μέτριους αναστολείς του CYP2C9 ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Balversa με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4. Για την ταυτόχρονη χρήση του Balversa με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με ορμονικά αντισυλληπτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Balversa ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν εναλλακτικό αντισυλληπτικό μέτρο που δεν επηρεάζεται από τους ενζυμικούς επαγωγείς (π.χ. μη ορμονική ενδομήτρια συσκευή) ή πρόσθετη μη ορμονική αντισύλληψη (π.χ. προφυλακτικό) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Balversa

Μέτριοι αναστολείς του CYP2C9 ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση με έναν μέτριο αναστολέα του CYP2C9 ή έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 αύξησε την έκθεση στο erdafitinib και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο. Οι μέσοι λόγοι (90% CI) της C_{max} και της AUC_{∞} για το erdafitinib ήταν 121% (99,9, 147) και 148% (120, 182), αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκε με φλουκοναζόλη, έναν μέτριο αναστολέα του CYP2C9 και του CYP3A4, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με erdafitinib. Η C_{max} του erdafitinib ήταν 105% (90% CI: 86,7, 127) και η AUC_{∞} ήταν 134% (90% CI: 109, 164) όταν συγχορηγήθηκε με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και αναστολέα της P-gr, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με erdafitinib. Εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων χωρίς καθόλου ή με ελάχιστο δυναμικό αναστολής ενζύμων. Εάν το Balversa συγχορηγείται με έναν μέτριο

αναστολέα του CYP2C9 ή έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, φλουκοναζόλη, μικοναζόλη, σεριτινίμπη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ελβιτεγκραβίρη, ριτοναβίρη, παριταπρεβίρη, σακουιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, τιπραναβίρη, λοπιναβίρη, αμωδαρόνη, πιπερίνη), μειώστε τη δόση του Balversa στην επόμενη χαμηλότερη δόση με βάση την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν διακοπεί ο μέτριος αναστολέας του CYP2C9 ή ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, η δόση του Balversa μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το γκρέιπφρουτ ή τα πορτοκάλια Σεβίλλης θα πρέπει να αποφεύγονται ενόσω παίρνετε Balversa, λόγω ισχυρής αναστολής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση με καρβαμαζεπίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και ασθενή επαγωγέα του CYP2C9, οδηγεί σε μειωμένη έκθεση στο erdafitinib. Οι μέσοι λόγοι της C_{max} και της AUC_{∞} για το erdafitinib ήταν 65,4% (90% CI: 60,8, 70,5) και 37,7% (90% CI: 35,4, 40,2), αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με erdafitinib. Αποφύγετε τη συγχορήγηση του Balversa με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, λουμακαφόρη, ιβοσιδενίμπη, μιτοτάνη, ριφαπεντίνη, ριφαμικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και βαλσαμόχορτο (St. John's wort)). Εάν το Balversa συγχορηγείται με έναν μέτριο επαγωγέα του CYP3A4 (όπως δαμπραφενίμπη, βοσεντάνη, κενομπαμάτη, ελαγολίξη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, λορλατινίμπη, μιταπιβάτη, μοδαφινίλη, πεξινταρτινίμπη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, ρεποτρεκτινίμπη, ριφαμπουτίνη, σοτορασίμπη, αιθυλική τελοτριστατή), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί προσεκτικά κατά 1 έως 2 mg και να προσαρμόζεται σταδιακά κάθε δύο έως τρεις εβδομάδες με βάση την κλινική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς να υπερβαίνει τα 9 mg. Εάν διακοπεί ο μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, η δόση του Balversa μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίδραση του Balversa σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Κύρια υποστρώματα ισομορφών του CYP (συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών)

Οι μέσοι λόγοι της C_{max} και της AUC_{∞} για τη μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) ήταν 86,3% (90% CI: 73,5, 101) και 82,1% (90% CI: 70,8, 95,2), αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκε με erdafitinib σε σχέση με τη μονοθεραπεία με μιδαζολάμη. Το erdafitinib δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ της μιδαζολάμης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η επαγωγή του CYP3A4 μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας με Balversa ή τη συγχορήγηση άλλων επαγωγέων του CYP3A4 με το Balversa να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν εναλλακτικό αντισυλληπτικό μέτρο που δεν επηρεάζεται από τους ενζυμικούς επαγωγείς (π.χ. μη ορμονική ενδομήτρια συσκευή) ή πρόσθετη μη ορμονική αντισύλληψη (π.χ. προφυλακτικό) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-grp)

Το erdafitinib είναι ένας αναστολέας της P-grp. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Balversa με υποστρώματα της P-grp ενδέχεται να αυξήσει τη συστηματική τους έκθεση. Τα από στόματος χορηγούμενα υποστρώματα της P-grp με στενό θεραπευτικό δείκτη (όπως η κολχικίνη, η διγοξίνη, η δαβιγατράνη και η απιζαμπάνη) θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά το erdafitinib, ώστε να ελαχιστοποιείται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων.

Υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2)

Οι μέσοι λόγοι της C_{max} και της AUC_{∞} για τη μετφορμίνη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του OCT2) ήταν 109% (90% CI: 90,3, 131) και 114% (90% CI: 93,2, 139), αντίστοιχα, όταν συγχορηγήθηκε με erdafitinib σε σχέση με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη. Το erdafitinib δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ της μετφορμίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να τροποποιήσουν τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Balversa, φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να τροποποιήσουν τα επίπεδα των φωσφορικών στον ορό θα πρέπει να αποφεύγονται μέχρι την αξιολόγηση του επιπέδου των φωσφορικών στον ορό μεταξύ της 14ης και της 21ης ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας, λόγω πιθανής επίδρασης στην απόφαση για ανοδική τιτλοποίηση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση τον μηχανισμό δράσης και τα ευρήματα σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, το erdafitinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa. Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. προφυλακτικό) και να μην δωρίζουν ή φυλάσσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Balversa ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν εναλλακτικό αντισυλληπτικό μέτρο που δεν επηρεάζεται από τους ενζυμικούς επαγωγείς (π.χ. μη ορμονική ενδομήτρια συσκευή) ή πρόσθετη μη ορμονική αντισύλληψη (π.χ. προφυλακτικό) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa (βλ. παράγραφο 4.5).

Τεστ εγκυμοσύνης

Πριν από την έναρξη του Balversa συνιστάται η διεξαγωγή τεστ εγκυμοσύνης με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του erdafitinib σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τον μηχανισμό δράσης του erdafitinib και τα ευρήματα από μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, το Balversa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση των γυναικών απαιτεί θεραπεία με erdafitinib.

Εάν το Balversa χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Balversa, ενημερώστε την ασθενή για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο και συμβουλευστε την ασθενή σχετικά με τις κλινικές και θεραπευτικές επιλογές της. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους εάν μείνουν έγκυες ή εάν υπάρχει υποψία εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με Balversa και έως 1 μήνα μετά.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του erdafitinib στο ανθρώπινο γάλα ή τις επιδράσεις του erdafitinib στα θηλάζοντα βρέφη ή στην παραγωγή γάλακτος. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του erdafitinib στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα με το erdafitinib (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση την προκαταρκτική αξιολόγηση της γονιμότητας σε γενικές μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3) και τη φαρμακολογία του erdafitinib, δεν μπορεί να αποκλειστεί μείωση της αρσενικής και θηλυκής γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Balversa έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Διαταραχές του οφθαλμού όπως κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια ή κερατίτιδα έχουν σημειωθεί με αναστολές του FGFR και με τη θεραπεία με Balversa. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σχετιζόμενα με τη θεραπεία συμπτώματα τα οποία επηρεάζουν την όρασή τους, συνιστάται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπερφωσφαταιμία (78,5%), διάρροια (55,5%), στοματίτιδα (52,8%), ξηρό στόμα (39,9%), μειωμένη όρεξη (31,7%), αναιμία (28,2%), ξηρό δέρμα (28,0%), κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (28,0%), δυσκοιλιότητα (27,3%), δυσγενυσία (26,3%), σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES) (25,5%), αλωπεκία (23,2%), εξασθένιση (23,0%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (21,7%), ονυχόλυση (21,7%), κόπωση (20,3%), ναυτία (18,6%), σωματικό βάρος μειωμένο (18,4%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (18,0%), ξηρός οφθαλμός (16,7%), αποχρωματισμός όνυχα (15,9%), έμετος (13,8%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (13,8%), υπονατριαιμία (13,4%), παρωνυχία (12,5%), δυστροφία όνυχα (11,9%), τέλεια απόπτωση των ονύχων (11,5%), επίσταξη (10,6%), διαταραχή ονύχων (10,2%) και κοιλιακό άλγος (10,0%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν στοματίτιδα (10,6%), υπονατριαιμία (8,8%), σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (7,9%), ονυχόλυση (4,8%), διάρροια (4,0%), υπερφωσφαταιμία (2,9%), μειωμένη όρεξη (2,5%) και δυστροφία όνυχα (2,5%). Βαθμού 3 ή 4 σχετιζόμενα TEAE (47,6% έναντι 43,5%) και σχετιζόμενα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (14,6% έναντι 10,5%) αναφέρθηκαν πιο συχνά για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω έναντι ασθενών ηλικίας <65 ετών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης εμφανίστηκαν στο 59,7% των ασθενών. Στοματίτιδα (15,4%), σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (9,6%), ονυχόλυση (7,3%) και υπερφωσφαταιμία (5,2%) ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 19,4% των ασθενών. Η αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (1,7%) και η στοματίτιδα (1,5%) ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 479 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Balversa σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με το Balversa σε δόση έναρξης 8/9 mg από στόματος μία φορά ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 4,8 μήνες (εύρος 0,1 έως 43,4 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 6 ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Ενδοκρινικές διαταραχές	συχνές	υπερπαραθυρεοειδισμός

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	πολύ συχνές	υπερφωσφαταιμία, υπονατριαιμία, μειωμένη όρεξη
	συχνές	υπερασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	δυσγενυσία
Διαταραχές του οφθαλμού	πολύ συχνές	κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια ^α , ξηρός οφθαλμός
	συχνές	ελκώδης κερατίτιδα, κερατίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, καταρράκτης, βλεφαρίτιδα, δακρύρροια αυξημένη
Αγγειακές διαταραχές	όχι συχνές	αγγειακή ασβέστωση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	πολύ συχνές	επίσταξη
	συχνές	ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου
Γαστρεντερικές διαταραχές	πολύ συχνές	διάρροια, στοματίτιδα ^β , ξηρό στόμα, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος
	συχνές	δυσπεψία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές	παρωνυχία, ονυχόλυση, τέλεια απόπτωση των ονύχων, δυστροφία όνυχα, διαταραχή ονύχων, αποχρωματισμός όνυχα, σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, αλωπεκία, ξηρό δέρμα
	συχνές	ονυχοαλγία, ρήξη όνυχα, ραβδώσεις όνυχα, ρωγμές δέρματος, κνησμός, αποφολίδωση δέρματος, ξηρόδερμα, υπερκεράτωση, δερματική βλάβη, έκζεμα, εξάνθημα
	όχι συχνές	αιμορραγία κοίτης όνυχα, ενόχλημα σε όνυχα, ατροφία δέρματος, παλαμιαίο ερύθημα, τοξικότητα στο δέρμα
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	συχνές	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια
Ηπατοχολικές διαταραχές	συχνές	ηπατική κυτταρόλυση, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερχολερυθριναίμια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	πολύ συχνές	εξασθένιση, κόπωση
	όχι συχνές	ξηρότητα βλεννογόνου
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	πολύ συχνές	αναιμία
Διερευνήσεις	πολύ συχνές	σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

^α Η κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια περιλαμβάνει Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, Αποκόλληση του υαλοειδούς, Οίδημα του αμφιβληστροειδούς, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Χorioαμφιβληστροειδοπάθεια, Αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, Αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου της ωχράς κηλίδας του αμφιβληστροειδούς, Αποκόλληση της ωχράς κηλίδας, Ορώδη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, Υποαμφιβληστροειδικό υγρό, Πάχυνση του αμφιβληστροειδούς, Χorioαμφιβληστροειδίτιδα, Ορώδη αμφιβληστροειδοπάθεια, Ωχροπάθεια, Χorioειδή συλλογή, όραση θαμπή, ελάττωση της όρασης, οπτική οξύτητα μειωμένη.

^β Η στοματίτιδα περιλαμβάνει εξέλκωση στόματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (CSR)

Ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου CSR αναφέρθηκαν στο 31,5% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο έως την πρώτη έναρξη, για συμβάν οποιουδήποτε βαθμού, 51 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.4). Τα πιο συχνά

αναφερόμενα συμβάντα ήταν όραση θαμπή, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPE), οπτική οξύτητα μειωμένη, ελάττωση της όρασης, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια και υποαμφιβληστροειδικό υγρό. CSR Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 2,7% των ασθενών. Η πλειονότητα των συμβάντων κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας σημειώθηκε εντός των πρώτων 90 ημερών θεραπείας. Κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων, η CSR είχε υποχωρήσει για το 43,0% των ασθενών. Στους ασθενείς με CSR, σε ποσοστό 11,3% σημειώθηκαν προσωρινές διακοπές της δόσης και σε ποσοστό 14,6% μειώσεις της δόσης. Υπήρχε 3,3% των ασθενών που διέκοψαν το Balversa λόγω: αποκόλλησης του RPE (1,7%), χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας (0,6%), μειωμένης οπτικής οξύτητας (0,6%), ωχροπάθειας (0,4%), θαμπής όρασης (0,2%), ελάττωσης της όρασης (0,2%), αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς (0,2%) και υποαμφιβληστροειδικού υγρού (0,2%).

Άλλες διαταραχές του οφθαλμού

Διαταραχές του οφθαλμού (εκτός της κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας) αναφέρθηκαν στο 36,3% των ασθενών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα ήταν ξηρός οφθαλμός (16,7%), επιπεφυκίτιδα (9,8%), και δακρύρροια αυξημένη (9,2%). Από τους ασθενείς με συμβάντα, σε ποσοστό 4,8% σημειώθηκαν μειώσεις της δόσης και σε ποσοστό 6,7% σημειώθηκαν προσωρινές διακοπές της δόσης. Υπήρξε ένα ποσοστό 1,3% που διέκοψε οριστικά το erdafitinib λόγω διαταραχών του οφθαλμού. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη έναρξη διαταραχών του οφθαλμού ήταν 53 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές των ονύχων

Διαταραχές των ονύχων αναφέρθηκαν στο 62,6% των ασθενών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα περιλάμβαναν ονυχόλυση (21,7%), αποχρωματισμό όνυχα (15,9%), παρωνυχία (12,5%), δυστροφία όνυχα (11,9%) και τέλεια απόπτωση των ονύχων (11,5%). Η επίπτωση των διαταραχών των ονύχων αυξήθηκε μετά τον πρώτο μήνα έκθεσης. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη διαταραχής των ονύχων οποιουδήποτε βαθμού ήταν 63 ημέρες.

Διαταραχές δέρματος

Διαταραχές δέρματος αναφέρθηκαν στο 54,5% των ασθενών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα ήταν ξηρό δέρμα (28%) και σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (25,5%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη διαταραχής δέρματος οποιουδήποτε βαθμού ήταν 47 ημέρες.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές αναφέρθηκαν στο 83,9% των ασθενών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα ήταν διάρροια (55,5%), στοματίτιδα (52,8%) και ξηρό στόμα (39,9%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη γαστρεντερικής διαταραχής οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες.

Υπερφωσφαταιμία και επιμετάλλωση των μαλακών μορίων

Το erdafitinib μπορεί να προκαλέσει υπερφωσφαταιμία. Οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις φωσφορικών είναι αναμενόμενη και παροδική φαρμακοδυναμική επίδραση (βλ. παράγραφο 5.1).

Υπερφωσφαταιμία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 78,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Balversa. Υπερφωσφαταιμία αναφέρθηκε νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με erdafitinib, με συμβάντα Βαθμού 1-2 να εμφανίζονται γενικά εντός των πρώτων 3 ή 4 μηνών και συμβάντα Βαθμού 3 να εμφανίζονται εντός του πρώτου μήνα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη συμβάντος υπερφωσφαταιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 16 ημέρες. Έχει παρατηρηθεί αγγειακή ασβέστωση στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Balversa (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπερασβεστιαμία και υπερπαραθυρεοειδισμός έχουν παρατηρηθεί στο 6,1% και στο 2,9%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Balversa (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Υποφωσφαταιμία

Το erdafitinib μπορεί να προκαλέσει υποφωσφαταιμία. Υποφωσφαταιμία εμφανίστηκε στο 5,6% των ασθενών. Οι αντιδράσεις υποφωσφαταιμίας ήταν Βαθμού 3-4 στο 1,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη για αντιδράσεις Βαθμού 3 ήταν 140 ημέρες. Κανένα από τα συμβάντα δεν ήταν σοβαρό, οδήγησε σε οριστική διακοπή ή σε μείωση της δόσης. Προσωρινή διακοπή της δόσης σημειώθηκε στο 0,2% των ασθενών.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα (εκτός της υπερφωσφαταιμίας, η οποία περιγράφεται ξεχωριστά), εμφανίστηκαν στο 53,4% των ασθενών. Οι εργαστηριακές ανωμαλίες που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν αναιμία (28,2% (135 ασθενείς), διάμεσος χρόνος έως την έναρξη 44 ημέρες, αποκαταστάθηκε στο 38,5% (52/135)), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (21,7% (104 ασθενείς), διάμεσος χρόνος έως την έναρξη 41 ημέρες, αποκαταστάθηκε στο 75% (78/104)), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (18% (86 ασθενείς), διάμεσος χρόνος έως την έναρξη 37 ημέρες, αποκαταστάθηκε στο 73,3% (63/86)), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (14,2% (68 ασθενείς), διάμεσος χρόνος έως την έναρξη 57 ημέρες, αποκαταστάθηκε στο 44,1% (30/68)) και υπονατριαιμία (13,4% (64 ασθενείς), διάμεσος χρόνος έως την έναρξη 55 ημέρες, αποκαταστάθηκε στο 51,6% (33/64)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Επιτάχυνση της ανάπτυξης και επιφυσιόλυση της μηριαίας κεφαλής έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 18 ετών) στους οποίους γίνεται, στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών, μη προβλεπόμενη και εκτός της εγκεκριμένης ένδειξης χρήση erdafitinib στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Balversa. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, διακόψτε το Balversa, εφαρμόστε γενικά υποστηρικτικά μέτρα μέχρι να μειωθεί ή να αποκατασταθεί η κλινική τοξικότητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης. Κωδικός ATC: L01EN01

Μηχανισμός δράσης

Το erdafitinib είναι ένας παν-αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φωσφορικά ορού

Το erdafitinib αυξάνει τη συγκέντρωση των φωσφορικών στον ορό, μια δευτερεύουσα επίδραση της αναστολής του FGFR (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Balversa αξιολογήθηκε στην Κοόρτη 1 της Μελέτης BLC3001, μιας Φάσης 3, τυχαιοποιημένης, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρικής μελέτης για την αξιολόγηση της συνολικής επιβίωσης (OS) του erdafitinib έναντι χημειοθεραπείας (δοσεταξέλη ή βινφλουνίνη) σε ασθενείς με προχωρημένο (μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό) ουροθηλιακό καρκίνο οι οποίοι φέρουν επιλεγμένες αλλοιώσεις του FGFR και παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από 1 ή 2 προηγούμενες θεραπείες, εκ των οποίων τουλάχιστον 1 περιλαμβάνει έναν αναστολέα υποδοχέων προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) ή συνδυασμό προγραμματισμένου κυτταρικού

θανάτου-1 (PD-L1) (αντι-PD-(L)-1) που χρησιμοποιείται σε θεραπευτικό περιβάλλον τοπικά προχωρημένου μη εγχειρήσιμου ή μεταστατικού καρκίνου. Οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από την τελευταία δόση θεωρείται ότι έχουν λάβει συστηματική θεραπεία στο πλαίσιο μεταστατικής νόσου. Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο εντός των προηγούμενων 3 μηνών ή με παράταση του διαστήματος QTc βαθμού 2 ή υψηλότερου (≥ 481 ms) και διαταραγμένη επούλωση τραυμάτων αποκλείστηκαν από τη μελέτη, όπως επίσης και οι ασθενείς με κεντρική ορώδη αμφιβληστροειδοπάθεια ή αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς οποιουδήποτε βαθμού.

Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας βασίζονται σε 266 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντι-PD-(L)-1 και τυχαιοποιήθηκαν σε erdafitinib (8 mg με εξατομικευμένη ανοδική τιτλοποίηση σε 9 mg εάν το επίπεδο φωσφορικών στον ορό είναι $<9,0$ mg/dl και δεν υπήρχε τοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο) έναντι χημειοθεραπείας (δοσεταξέλη 75 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ή βινφλουνίνη 320 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες).

Στη μελέτη, οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν απαραίτητο να έχουν τουλάχιστον 1 από τις ακόλουθες συντήξεις του FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, ή 1 από τις ακόλουθες μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Η επιλεξιμότητα με βάση μοριακά κριτήρια προσδιορίστηκε με τη χρήση αποτελεσμάτων FGFR από κεντρικό (74,6%) ή τοπικό (25,4%) εργαστήριο. Τα δείγματα όγκων εξετάστηκαν για γενετικές αλλοιώσεις του FGFR με το kit Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR στο κεντρικό εργαστήριο. Σε τοπικό επίπεδο, η ιστορική εξέταση σε δείγματα όγκου ή αίματος βασίστηκε σε τοπικές εξετάσεις αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS). Μεταξύ του περιορισμένου αριθμού ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη με βάση τοπική εξέταση και είχαν δείγματα όγκου διαθέσιμα για επιβεβαιωτικό έλεγχο, παρατηρήθηκε συμφωνία 75,6% κατά την εξέταση με χρήση της κεντρικής εξέτασης.

Στην κοόρτη της μελέτης, το 99,2% των ασθενών είχαν γενετικές αλλοιώσεις του FGFR (2 ασθενείς δεν είχαν αλλοιώσεις του FGFR: το 80,8% των ασθενών είχαν μεταλλάξεις του FGFR3, το 16,5% των ασθενών είχαν συντήξεις του FGFR3 και το 1,9% των ασθενών είχαν και μεταλλάξεις και συντήξεις του FGFR3). Δεν παρατηρήθηκαν ασθενείς με αλλοιώσεις του FGFR2 σε αυτήν την κοόρτη της μελέτης. Όγκος που φέρει ευαίσθητες γενετικές αλλοιώσεις του FGFR3 είναι όγκος με τουλάχιστον 1 από τις ακόλουθες συντήξεις του FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, ή 1 από τις ακόλουθες μεταλλάξεις του γονιδίου FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Όλοι οι ασθενείς στην κοόρτη της μελέτης με αλλοιώσεις του FGFR είχαν τουλάχιστον 1 αλλοίωση του FGFR3. Η μετάλλαξη FGFR3-S249C ήταν η πιο διαδεδομένη αλλοίωση (46,6%), ακολουθούμενη από τη FGFR3-Y373C (16,9%) και τη σύντηξη FGFR3-TACC3 (9,8%).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας με erdafitinib και με χημειοθεραπεία. Η διάμεση ηλικία κατά τη διαλογή της πλήρους μελέτης ήταν 67 έτη (εύρος: 32 έως 86 έτη). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν 65 ετών και άνω: το 19,9% ήταν 65 έως 69 ετών, το 19,9% ήταν 70 έως 74 ετών, το 21,1% ήταν 75 ετών και άνω. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (71,4%), λευκοί (54,1%) και από την Ευρώπη (60,9%).

Όλοι οι ασθενείς είχαν καρκίνωμα στο μεταβατικό επιθήλιο, ενώ ένα μικρό ποσοστό (5,3%) των ασθενών είχε ελάσσονα στοιχεία ($<50\%$ συνολικά) ιστολογικής παραλλαγής. Η θέση του πρωτοπαθούς όγκου ήταν η ανώτερη οδός για το 33,5% των ασθενών και η κατώτερη οδός για το 66,5%. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία ECOG κατά την έναρξη 0 (42,9%), 1 (47,7%) ή 2 (9,4%).

Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη γραμμή αντικαρκινικής θεραπείας που πρέπει να περιλάμβανε έναν παράγοντα αντι-PD-(L)-1. Οι αντι-PD-(L)-1 θεραπείες που είχαν ληφθεί πιο συχνά περιλάμβαναν πεμπρολίζουμάμπη (35,3%), αβελουμάμπη (22,2%) και ατεζολίζουμάμπη (19,5%). Δεν ήταν απαραίτητο να έχει προηγηθεί αγωγή με χημειοθεραπεία, ωστόσο η πλειονότητα των ασθενών (89,1%) είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον μία γραμμή χημειοθεραπείας. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (89,7% στην ομάδα του erdafitinib, 85,4% στην ομάδα της χημειοθεραπείας): πιο συχνά σισπλατίνη (55,9% στην ομάδα του erdafitinib, 45,4% στην ομάδα της χημειοθεραπείας) ακολουθούμενη από καρβοπλατίνη (27,2% στην ομάδα του erdafitinib, 31,5% στην ομάδα της χημειοθεραπείας).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η Συνολική Επιβίωση. Η αξιολόγηση της ακτινολογικής ανταπόκρισης πραγματοποιήθηκε από τους ερευνητές σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης στους Συμπαγείς Όγκους, Έκδοση 1.1) μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση μη ανεκτής τοξικότητας, την ανάκληση της συναίνεσης, ή την απόφαση του ερευνητή να διακόψει τη θεραπεία ή το τέλος της μελέτης, όποιο συνέβη πρώτο. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια ανταπόκρισης συμπεριλήφθηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Η θεραπεία με erdafitinib έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με erdafitinib, και μάλιστα το erdafitinib παρέτεινε την OS σε σύγκριση με τη θεραπεία με χημειοθεραπεία (διάμεση OS 12,1 μήνες έναντι 7,8 μηνών) (βλ. Πίνακα 7).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Επισκόπηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 της Μελέτης BLC3001

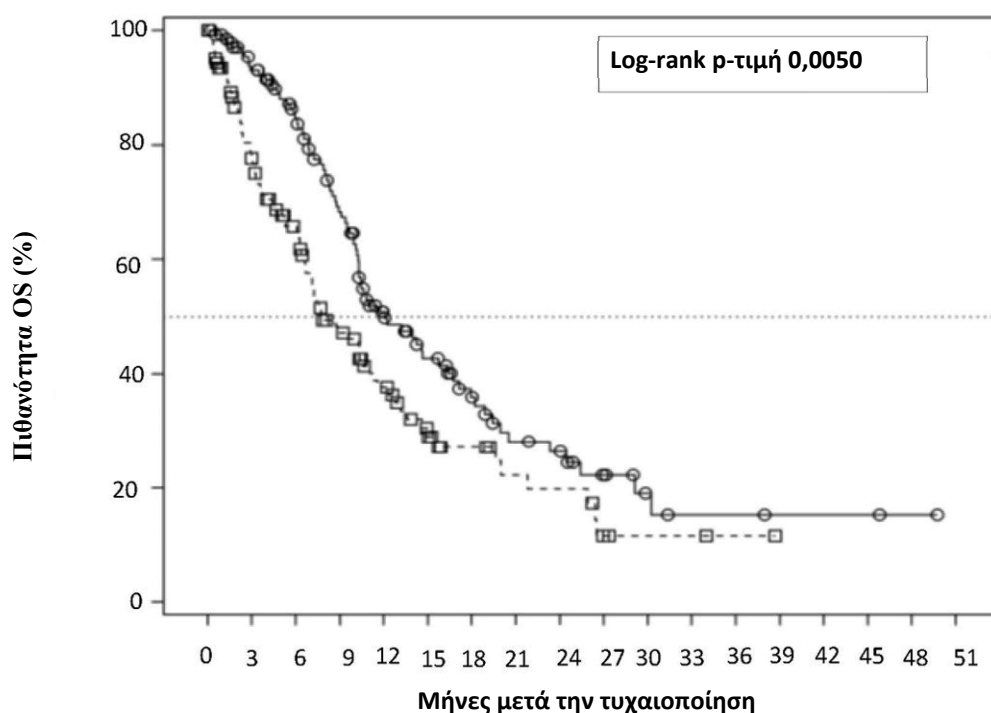
	Erdafitinib (N=136)	Χημειοθεραπεία (N=130)
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
HR (95% CI)	0,64 (0,44, 0,93) ^a	
P-τιμή	0,0050	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
HR (95% CI)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
P-τιμή	0,0002	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), επιβεβαιωμένο		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DoR), αξιολογημένη από τον ερευνητή, επιβεβαιωμένη		
Διάμεση τιμή, μήνες (95% CI)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Όλες οι p-τιμές που αναφέρονται είναι αμφίπλευρες.

^a Παρέχονται επαναλαμβανόμενα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η καμπύλη Kaplan-Meier της OS για τα δύο σκέλη της θεραπείας παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1. Διάγραμμα Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης – Μη Στρωματοποιημένη Ανάλυση (Κοόρτη 1 της Μελέτης BLC3001)



Άτομα σε κίνδυνο

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στην κλινική μελέτη του Balversa, το 60,9% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω (το 39,8% ήταν ηλικίας 65-<75 ετών και το 21,1% των ασθενών ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω). Δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ηλικιωμένους και νεότερους ενήλικες ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το erdafitinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο ουροθηλιακό καρκίνωμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως, η έκθεση στο erdafitinib (μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση πλάσματος [C_{max}] και περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου [AUC]) αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε όλο το εύρος δόσεων από 0,5 έως 12 mg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 2 εβδομάδες με χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως και ο μέσος λόγος συσσώρευσης ήταν 4πλάσιος στους ασθενείς με καρκίνο. Μετά από χορήγηση 8 mg μία φορά ημερησίως, που είναι η προτεινόμενη δόση έναρξης, η μέση (συντελεστής μεταβλητότητας [CV%]) C_{max} σε σταθερή κατάσταση του erdafitinib, η AUC_τ και η ελάχιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{min}) ήταν 1399 ng/ml (50,8%), 29268 ng.h/ml (59,9%) και 936 ng/ml (64,9%) σε ασθενείς με καρκίνο. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις

των συγκεντρώσεων του erdafitinib στο πλάσμα ήταν χαμηλές, με μέσο (CV%) λόγο ανώτατης-κατώτατης συγκέντρωσης 1,47 (23%) σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά την ημερήσια χορήγηση δόσης.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) ήταν 2,5 ώρες (εύρος: 2 έως 6 ώρες) σε υγιείς εθελοντές και η από στόματος απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης.

Επίδραση της τροφής

Η χορήγηση erdafitinib σε υγιείς εθελοντές υπό συνθήκες νηστείας και με γεύμα υψηλών λιπαρών δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές στη C_{max} και στην AUC. Οι μέσες τιμές της AUC_{∞} και της C_{max} μειώθηκαν κατά 6% και 14%, αντίστοιχα, όταν το erdafitinib συγχωρηγήθηκε με γεύμα υψηλών λιπαρών. Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη του t_{max} καθυστέρησε περίπου 1,5 ώρα με την τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής του erdafitinib σε ασθενείς με καρκίνο ήταν 0,411 l/kg. Το erdafitinib ήταν δεσμευμένο σε ποσοστό 99,7% σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κατά προτίμηση στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι η κύρια οδός αποβολής του erdafitinib. Στον άνθρωπο, το erdafitinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και το CYP3A4 και σχηματίζει τον Ο-απομεθυλωμένο κύριο μεταβολίτη. Η συνεισφορά του CYP2C9 και του CYP3A4 στη συνολική κάθαρση του erdafitinib εκτιμάται ότι είναι 39% και 20%, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο erdafitinib ήταν το κύριο σχετιζόμενο με το φάρμακο τμήμα στο πλάσμα, ενώ δεν υπήρχαν κυκλοφορούντες μεταβολίτες.

Αποβολή

Η μέση συνολική φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του erdafitinib ήταν 0,362 l/h σε ασθενείς με καρκίνο. Η μέση αποτελεσματική ημιζωή του erdafitinib σε ασθενείς με καρκίνο ήταν 58,9 ώρες.

Έως 16 ημέρες μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου [^{14}C]-erdafitinib, το 69% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (το 14-21% ως αμετάβλητο erdafitinib) και το 19% στα ούρα (το 13% ως αμετάβλητο erdafitinib) σε υγιείς εθελοντές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του erdafitinib με βάση την ηλικία (21-92 ετών), το φύλο, τη φυλή (Λευκή, Ισπανόφωνη ή Ασιατική), το σωματικό βάρος (36-166 kg), την ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και την ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του erdafitinib δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του erdafitinib μεταξύ των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (απόλυτος GFR-MDRD [απόλυτος ρυθμός σπειραματικής διήθησης - τροποποίηση της διαίτας στη νεφρική νόσο] ≥ 90 ml/min) και των ατόμων με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (απόλυτος GFR-MDRD 60 έως 89 ml/min) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (απόλυτος GFR-MDRD 30 έως 59 ml/min) με βάση ΦΚ ανάλυση πληθυσμού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (απόλυτος GFR-MDRD κάτω από τα 30 ml/min) ή με νεφρική δυσλειτουργία που απαιτεί αιμοδιύλιση, λόγω έλλειψης φαρμακοκινητικών δεδομένων (n=7, 0,8%).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του erdafitinib εξετάστηκε σε συμμετέχοντες με προϋπάρχουσα ήπια (n=8) ή μέτρια (n=8) ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A και B κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε υγιείς

συμμετέχοντες-μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=8). Η συνολική AUC_∞ ήταν 82% και 61% σε συμμετέχοντες με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Η συνολική C_{max} ήταν 83% και 74% σε συμμετέχοντες με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Η ελεύθερη AUC_∞ ήταν 95% και 88% σε συμμετέχοντες με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Η ελεύθερη C_{max} ήταν 96% και 105% σε συμμετέχοντες με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του erdafitinib ανάμεσα σε άτομα με ήπια (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία και σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του erdafitinib σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστή, λόγω περιορισμένων δεδομένων.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Επίδραση των αναστολέων της P-gp στο erdafitinib

Το erdafitinib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. Οι αναστολείς της P-gp δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη ΦΚ του erdafitinib κατά κλινικά σημαντικό τρόπο.

Επίδραση των παραγόντων μείωσης οξέων στο erdafitinib

Το erdafitinib έχει επαρκή διαλυτότητα σε όλο το εύρος του pH από 1 έως 7,4. Οι παράγοντες μείωσης οξέων (π.χ. αντιόξινα, ανταγωνιστές H₂ ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του erdafitinib.

Επίδραση της Σεβελαμέρης στο erdafitinib

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του erdafitinib σε ασθενείς που έλαβαν σεβελαμέρη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Τα κύρια τοξικολογικά ευρήματα μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων erdafitinib σε αρουραίους και σκύλους σχετίζονταν με τη φαρμακολογική δράση του erdafitinib ως μη αναστρέψιμου αναστολέα του FGFR, η οποία περιλαμβάνει την αύξηση του ανόργανου φωσφόρου και ασβεστίου στο πλάσμα, την έκτοπη επιμετάλλωση σε διάφορα όργανα και ιστούς, αλλοιώσεις σε οστά/χόνδρους, σε εκθέσεις στο erdafitinib χαμηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Ατροφία του κερατοειδούς (λέπτυνση του επιθηλίου του κερατοειδούς) παρατηρήθηκε σε αρουραίους και ατροφία του δακρυϊκού αδένου, μεταβολές στο τρίχωμα και στα νύχια, καθώς και οδοντικές μεταβολές μετά από 3 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και σκύλους. Παρατηρήθηκε διαταραχή της ομοιόστασης των φωσφορικών σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις μικρότερες από τις εκθέσεις στον άνθρωπο σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν.

Οι επιμεταλλώσεις μαλακών μορίων (εκτός από την επιμετάλλωση της αορτής σε σκύλους) καθώς και η δυσπλασία του χονδροειδούς σε αρουραίους και σκύλους και η ατροφία των μαστικών αδένων σε αρουραίους υποχώρησαν μερικώς έως πλήρως στο τέλος μιας περιόδου ανάρρωσης 4 εβδομάδων χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Το erdafitinib είναι ένας ενδογενής αποκλειστής hERG (human ether-à-go-go-related gene) με προαρρυθμική επιρρέπεια που μεταφράζεται σε παρατεταμένη επαναπόλωση (διορθωμένο διάστημα QT) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων σε αναισθητοποιημένο σκύλο και ινδικό χοιρίδιο, και μετά από χορήγηση δόσεων από στόματος σε σκύλο που είχε τις αισθήσεις του. Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται επιδράσεις αντιπροσωπεύει ένα περιθώριο ασφάλειας 2,4 σε σχέση με την ελεύθερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σε κλινικά σταθερή κατάσταση (C_{max}, u) για δόση 9 mg μία φορά ημερησίως.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης του erdafitinib. Το erdafitinib θεωρήθηκε μη γονοτοξικό στο τυπικό πάνελ δοκιμασιών γονοτοξικότητας που ακολουθούν την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP).

Τοξικολογία αναπαραγωγής

Το erdafitinib ήταν τερατογόνο και εμβρυοτοξικό σε αρουραίους σε εκθέσεις μικρότερες από τις εκθέσεις στον άνθρωπο. Η εμβρυϊκή τοξικότητα χαρακτηρίστηκε από παραμορφώσεις των χεριών/ποδιών και δυσπλασίες ορισμένων μεγάλων αιμοφόρων αγγείων, όπως είναι η αορτή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα με το erdafitinib. Ωστόσο, στη μελέτη γενικής τοξικότητας διάρκειας 3 μηνών, το erdafitinib έδειξε επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των θηλυκών (νέκρωση του ωχρού σωματίου) σε αρουραίους, σε έκθεση που προσεγγίζει την AUC στους ασθενείς με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 9 mg, μία φορά την ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Balversa 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μαννιτόλη (E421)

Μεγλουμίνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υμένιο επικάλυψης (Opadry amb II)

Μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη Τύπου I

Πολυβινυλαλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Balversa 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μαννιτόλη (E421)

Μεγλουμίνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υμένιο επικάλυψης (Opadry amb II)

Μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη Τύπου I

Πολυβινυλαλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

Balversa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Μαννιτόλη (E421)

Μεγλουμίνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υμένιο επικάλυψης (Opadry amb II)

Μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη Τύπου I

Πολυβινυλαλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

Οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλες

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Φιάλη από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από PP (πολυπροπυλένιο) και μεμβράνη επαγωγικής σφράγισης. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη με 28, 56 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Δισκίο 3 mg:

- Κάθε κουτί των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 56 δισκίων.
- Κάθε κουτί των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 84 δισκίων.

Δισκίο 4 mg:

- Κάθε κουτί των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 28 δισκίων.
- Κάθε κουτί των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 56 δισκίων.

Δισκίο 5 mg:

- Κάθε κουτί των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 28 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ 3 mg (ΦΙΑΛΗ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Balversa 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg erdafitinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1841/003 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/24/1841/004 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

balversa 3 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 3 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Balversa 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 3 mg erdafitinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία
84 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 4 mg (ΦΙΑΛΗ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Balversa 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg erdafitinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1841/008 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/24/1841/009 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

balversa 4 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 4 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Balversa 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg erdafitinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία
56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ 5 mg (ΦΙΑΛΗ)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Balversa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg erdafitinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1841/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

balversa 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Balversa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg erdafitinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1841/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Balversa 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Balversa 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Balversa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
erdafitinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Balversa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Balversa
3. Πώς να πάρετε το Balversa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Balversa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Balversa και ποια είναι η χρήση του

Το Balversa είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία «erdafitinib». Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς τυροσινικής κινάσης».

Το Balversa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος (καρκίνος της ουροδόχου κύστης και του ουροποιητικού συστήματος) που είναι τοπικά προχωρημένο (έχει εξαπλωθεί σε κοντινό ιστό) και είναι μη εγχειρήσιμο (που σημαίνει ότι δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργείο) ή μεταστατικό (που σημαίνει ότι έχει εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του σώματος).

Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος:

- έχει μεταβολές στο γονίδιο των «υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 3» (*FGFR3*) και
- επιδεινώθηκε μετά από θεραπεία γνωστή ως ανοσοθεραπεία.

Το Balversa θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν τα καρκινικά κύτταρα έχουν αλλαγές στο γονίδιο *FGFR3*. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα εξετάσει εάν έχετε τέτοιου είδους αλλαγές στο γονίδιο *FGFR3* προκειμένου να βεβαιωθεί ότι αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς.

Η δραστική ουσία στο Balversa, το erdafitinib, δρα παρεμποδίζοντας πρωτεΐνες στον οργανισμό οι οποίες ονομάζονται τυροσινικές κινάσες FGFR. Αυτό βοηθά στην επιβράδυνση ή τη διακοπή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων που έχουν μη φυσιολογικούς υποδοχείς *FGFR3* που προκύπτουν από αλλαγές στο γονίδιο *FGFR3*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Balversa

Μην πάρετε το Balversa

- σε περίπτωση αλλεργίας στο erdafitinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Balversa εάν:

- έχετε αυξημένα επίπεδα φωσφορικών στο αίμα
- έχετε προβλήματα με την όραση ή τα μάτια
- είστε έγκυος
- είστε γυναίκα που μπορείτε να μείνετε έγκυος

Οφθαλμικά προβλήματα (προβλήματα όρασης)

Το Balversa αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης «κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας» (CSR, μια πάθηση στην οποία υγρό συσσωρεύεται και προκαλεί αποκόλληση της ωχράς κηλίδας, του κεντρικού μέρους του αμφιβληστροειδούς στο πίσω μέρος του ματιού, προκαλώντας θαμπή και παραμορφωμένη όραση). Ο κίνδυνος CSR είναι υψηλότερος σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω.

- Πριν από την έναρξη θεραπείας με Balversa, θα υποβληθείτε σε διεξοδική εξέταση των ματιών, που περιλαμβάνει εξετάσεις για τον έλεγχο της όρασης, του αμφιβληστροειδούς και της δομής των ματιών σας.
- Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τα μάτια σας διενεργώντας εξετάσεις των ματιών σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 4 μήνες της θεραπείας και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια.
- Εάν εμφανίσετε συμπτώματα μη φυσιολογικής όρασης, ο γιατρός σας θα διενεργήσει επείγουσα εξέταση των ματιών.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα CSR, που περιλαμβάνουν θαμπή όραση ή μειωμένη περιφερική (πλευρική) όραση, μια σκούρα κηλίδα στην κεντρική σας όραση, παραμορφωμένη κεντρική όραση, όπου οι γραμμές εμφανίζονται στραβές ή καμπυλωμένες, τα αντικείμενα μοιάζουν να είναι μικρότερα ή πιο απομακρυσμένα από ό,τι είναι πραγματικά, τα χρώματα εμφανίζονται ξεθωριασμένα, «μυγάκια» ή κηλίδες περνούν από το οπτικό σας πεδίο, λάμψεις φωτός ή αίσθηση ότι κοιτάτε μέσα από μια κουρτίνα. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4, ενότητα «Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες».
- Εάν εμφανίσετε CSR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa, ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να διακόψει τη θεραπεία σας προσωρινά. Θα διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας εάν τα συμπτώματά σας δεν υποχωρήσουν εντός 4 εβδομάδων ή είναι πολύ βαριάς μορφής.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε τακτικά οφθαλμικές σταγόνες ή τζελ για την πρόληψη και τη θεραπεία της ξηροφθαλμίας.

Υψηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα (υπερφωσφαταιμία)

Το Balversa μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα των φωσφορικών (υπερφωσφαταιμία) στο αίμα σας. Αυτή είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια του Balversa που συνήθως εμφανίζεται μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση μεταλλικών στοιχείων, όπως είναι το ασβέστιο, στα μαλακά σας μόρια, δερματική ασβέστωση (συσσώρευση ασβεστίου στο δέρμα η οποία προκαλεί σκληρά εξογκώματα ή οζίδια) και μη ουραιμική ασβεστοποίηση αρτηριοπάθεια (μια σπάνια δερματική πάθηση που προκαλεί επώδυνα δερματικά έλκη λόγω της συσσώρευσης ασβεστίου στα αιμοφόρα αγγεία).

- Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα των φωσφορικών στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα σας συμβουλέψει να περιορίσετε την πρόσληψη τροφών υψηλών σε φωσφορικά και να αποφεύγετε τη λήψη άλλων φαρμάκων που θα μπορούσαν να αυξήσουν τα επίπεδα των φωσφορικών σας.

- Τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν συνιστώνται κατά τη λήψη του Balversa, επειδή μπορεί να συνεισφέρουν επίσης σε υψηλά επίπεδα φωσφορικών και ασβεστίου.
- Εάν τα επίπεδα των φωσφορικών στο αίμα σας γίνουν πολύ υψηλά, ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει τη λήψη φαρμάκων που θα βοηθήσουν να τα ελέγξετε.
- Εάν εμφανίσετε υψηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα, ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του Balversa που παίρνετε ή να διακόψει τη θεραπεία σας εντελώς.
- Ενημερώστε αμέσως τον επαγγελματία υγείας σας εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα, που μπορεί να είναι σημεία υπερφωσφαταιμίας:
 - επώδυνες δερματικές βλάβες
 - μυϊκές κράμπες
 - μούδιασμα ή
 - αίσθημα μυρμηγκιάσματος γύρω από το στόμα σας.

Δερματικές διαταραχές

Όταν παίρνετε Balversa, μπορεί να εμφανίσετε φαγούρα, ξηρό δέρμα ή ερυθρότητα, πρήξιμο, απολέπιση ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια («σύνδρομο χειρός-ποδιού»). Θα πρέπει να παρακολουθείτε το δέρμα σας και να αποφεύγετε την περιττή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, την υπερβολική χρήση σαπουνιού και μπάνιου. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε τακτικά ενυδατικά προϊόντα και να αποφεύγετε τα αρωματισμένα προϊόντα.

Φωτοευαισθησία

Όταν παίρνετε Balversa, μπορεί να αποκτήσετε μεγαλύτερη ευαισθησία στο ηλιακό φως. Αυτό μπορεί να προκαλέσει δερματική βλάβη. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί και να λαμβάνετε προφυλάξεις όταν περνάτε χρόνο έξω στον ήλιο. Οι προφυλάξεις μπορεί να περιλαμβάνουν να φοράτε ρούχα που καλύπτουν το δέρμα σας και να φοράτε αντηλιακό για να προστατευτείτε από τις βλαβερές ηλιακές ακτίνες.

Διαταραχές των νυχιών

Όταν παίρνετε Balversa, μπορεί να εμφανίσετε νύχια που διαχωρίζονται από την κοίτη, μολυσμένο δέρμα γύρω από το νύχι ή αποχρωματισμένα νύχια. Θα πρέπει να παρακολουθείτε τα νύχια σας για τυχόν σημεία λοίμωξης και να εφαρμόζετε προληπτικές θεραπείες για τα νύχια όπως καλή υγιεινή και χρήση μη συνταγογραφούμενων δυναμωτικών νυχιών.

Διαταραχές των βλεννογόνων

Όταν παίρνετε Balversa μπορεί να εμφανίσετε ξηρό στόμα και ή πληγές στο στόμα. Θα πρέπει να εφαρμόζετε καλή στοματική υγιεινή και να αποφεύγετε τις πικάντικες ή όξινες τροφές ενώ παίρνετε Balversa.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η εμπειρία από τη χρήση του Balversa στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα είναι περιορισμένη. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.

Άλλα φάρμακα και Balversa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Η λήψη του Balversa μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του Balversa και μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Balversa μειώνοντας την ποσότητα του Balversa στο αίμα:

- καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)
- βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του Balversa αυξάνοντας την ποσότητα του Balversa στο αίμα:

- φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων)
- ιτρακοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων)
- κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων)
- ποξακοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων)
- βορικοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων)
- μικοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιάσεων)
- σεριτινίμπη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα)
- κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων)
- τελθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων)
- ελβιτεγκραβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- παριταπρεβίρη (χρησιμοποιείται για την ηπατίτιδα)
- σακουιναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- νελφίναβιρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- τιπραναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- λοπιναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV)
- αμιωδαρόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των αρρυθμιών)
- πιπερίνη (χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα)

Το Balversa μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων, αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται:

- μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιληπτικών σπασμών)
- ορμονικά αντισυλληπτικά
- κολχικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων αρρυθμιών ή της καρδιακής ανεπάρκειας)
- δαβιγατράνη (χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό)
- απιξαμπάνη (χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό)

Το Balversa με τροφή

Μην πάρετε Balversa με γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (νεράντζια) – αυτό περιλαμβάνει την κατανάλωσή τους, την πόση του χυμού τους ή τη λήψη ενός συμπληρώματος που μπορεί να τα περιέχει. Αυτό συμβαίνει επειδή μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα του Balversa στο αίμα σας.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας **πριν** πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πληροφορίες για γυναίκες

- Κύηση
 - Το Balversa μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
 - Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Balversa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν σας δοθούν διαφορετικές οδηγίες από τον γιατρό σας.
 - Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Balversa.
 - Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος.
- Τεστ εγκυμοσύνης
 - Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Balversa.

- **Αντισύλληψη**
 - Το Balversa ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων μεθόδων αντισύλληψης. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με την κατάλληλη αντισύλληψη κατά τη λήψη του Balversa. Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία με Balversa.
- **Θηλασμός**
 - Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Balversa και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου.

Πληροφορίες για άνδρες

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (προφυλακτικό) ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με Balversa και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση. Επίσης, δεν πρέπει να δωρίσετε ή να φυλάξετε σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Έχουν αναφερθεί οφθαλμικά προβλήματα σε ασθενείς που λαμβάνουν Balversa. Εάν έχετε προβλήματα που επηρεάζουν την όρασή σας, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι η όρασή σας να επανέλθει στο φυσιολογικό.

Το Balversa περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Balversa

Πρέπει πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας και πόσο συχνά θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Balversa είναι 8 mg μία φορά την ημέρα από το στόμα.
 - Ίσως χρειαστεί να πάρετε ένα δισκίο των 5 mg και ένα δισκίο των 3 mg ή δύο δισκία των 4 mg για να επιτύχετε αυτή τη δόση.

Μετά από περίπου 2 εβδομάδες λήψης του Balversa, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξέταση αίματος. Αυτό θα γίνει για να ελεγχθεί το επίπεδο των φωσφορικών στο αίμα σας.

- Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης αίματος και με το αν εμφανίζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή όχι, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας στα 9 mg την ημέρα.

Ο γιατρός μπορεί επίσης να αποφασίσει να μειώσει τη δόση, εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πληγές στο στόμα, ερυθρότητα, πρήξιμο, απολέπιση ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια, νύχια που διαχωρίζονται από την κοίτη, υψηλό επίπεδο φωσφορικών στο αίμα σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε τα δισκία Balversa ολόκληρα.
- Μπορείτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή.
- Προσπαθήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμηθείτε να το πάρετε.
- Εάν κάνετε εμετό, μην πάρετε άλλο δισκίο. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Balversa από την κανονική

Εάν πάρετε υπερβολική ποσότητα Balversa, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Balversa

- Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Πάρτε την κανονική σας δόση του Balversa την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Balversa

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημεία CSR:

- θαμπή όραση ή μειωμένη περιφερική (πλευρική) όραση
- μια σκούρα κηλίδα στην κεντρική σας όραση
- παραμορφωμένη κεντρική όραση, όπου οι γραμμές εμφανίζονται στραβές ή καμπυλωμένες
- αντικείμενα που μοιάζουν να είναι μικρότερα ή πιο απομακρυσμένα από ό,τι είναι πραγματικά
- χρώματα που εμφανίζονται ξεθωριασμένα
- «μυγάκια» ή κηλίδες που περνούν από το οπτικό σας πεδίο, λάμψεις φωτός ή αίσθηση ότι κοιτάτε μέσα από μια κουρτίνα.

Υπερφωσφαιμία (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Το ακόλουθο σύμπτωμα μπορεί να αποτελεί σημείο υπερφωσφαιμίας:

- υψηλό επίπεδο φωσφορικών στο αίμα

Διαταραχές των νυχιών (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημεία διαταραχών των νυχιών:

- νύχια που διαχωρίζονται από την κοίτη (ονυχόλυση)
- μολυσμένο δέρμα γύρω από το νύχι (παρωνυχία)
- πτωχός σχηματισμός νυχιών (διαταραχή των νυχιών)
- αποχρωματισμένα νύχια

Δερματικές διαταραχές (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημεία δερματικών διαταραχών:

- ερυθρότητα, πρήξιμο, απολέπιση ή ευαισθησία, κυρίως στα χέρια ή στα πόδια («σύνδρομο χειρός-ποδιού»)
- τριχόπτωση (αλωπεκία)
- ξηρό δέρμα

Διαταραχές των βλεννογόνων (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημεία διαταραχών των βλεννογόνων:

- πληγές στο στόμα (στοματίτιδα)
- ξηρό στόμα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία «κεντρικής ορώδους αμφιβληστροειδοπάθειας», «υπερφωσφαταιμίας», «διαταραχών των νυχιών», «δερματικών διαταραχών» ή «διαταραχών των βλεννογόνων».

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το Balversa ή να σας παραπέμψει σε έναν ειδικό, εάν έχετε προβλήματα με τα μάτια ή την όρασή σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- μειωμένη όρεξη
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης με μεταλλική, ξινή ή πικρή γεύση των τροφών (δυσγευσία)
- απώλεια βάρους
- δυσκοιλιότητα
- τάση για έμετο (ναυτία)
- έμετος
- πόνος στο στομάχι
- ξηρά μάτια
- αίσθημα αδυναμίας και έντονης κόπωσης
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία)
- αυξημένο επίπεδο «κρεατινίνης» στο αίμα (αυξημένη κρεατινίνη)
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «αμινοτρανσφεράση της αλανίνης» στο αίμα (αυξημένη ALT)
- αυξημένο επίπεδο του ηπατικού ενζύμου «ασπαρτική αμινοτρανσφεράση» στο αίμα (αυξημένη AST)
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- αιμορραγίες από τη μύτη (επίσταξη)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πόνος στα νύχια
- ραβδώσεις ή σπάσιμο του νυχιού ή των νυχιών
- πολύ ξηρό δέρμα
- δέρμα σκασμένο, με παχύνσεις ή με φολίδες
- φαγούρα ή δερματικό εξάνθημα με φαγούρα (έκζεμα)
- μη φυσιολογική ανάπτυξη ή εμφάνιση του δέρματος
- εξάνθημα
- ξηρά μάτια ή φλεγμονή των ματιών (επιπεφυκίτιδα)
- έλκη ή φλεγμονές στο προστινόν μέρος του ματιού («κερατοειδής»)
- θολός φακός στο μάτι (καταρράκτης)
- κόκκινα και πρησμένα βλέφαρα
- υγρά μάτια
- υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα
- χαμηλό επίπεδο φωσφορικών στο αίμα
- ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου
- δυσκολία στην πέψη (δυσπεψία)
- ξαφνική μείωση της νεφρικής λειτουργίας
- υψηλό επίπεδο της «παραθορμόνης» (PTH) (υπερπαραθυρεοειδισμός)
- νεφρική ανεπάρκεια (ανεπάρκεια των νεφρών)
- προβλήματα με τα νεφρά (νεφρική δυσλειτουργία)
- ηπατική βλάβη (ηπατική κυτταρόλυση)
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
- υψηλό επίπεδο «χολερυθρίνης» στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- αιμορραγία κάτω από το νύχι

- δυσφορία ή πόνος στα νύχια
- δερματική αντίδραση
- λέπτυνση δέρματος
- ερυθρότητα στις παλάμες
- ξηρότητα μεμβρανών (συμπεριλαμβανομένης της μύτης, του στόματος, των ματιών, του κόλπου)
- εναποθέσεις ασβεστίου στα αιμοφόρα αγγεία, που μπορεί να οδηγήσουν σε θρόμβους αίματος, δερματικά έλκη και σοβαρές λοιμώξεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Το Balversa μπορεί να προκαλέσει επιταχυνόμενη ανάπτυξη ή ακανόνιστη ανάπτυξη των αρθρώσεων του ισχίου ή βλάβη στις αρθρώσεις του ισχίου σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 18 ετών). Εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε πόνο στο ισχίο ή στο γόνατο ή αντιμετωπίζετε ανεξήγητη χωλότητα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Balversa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή εμφανίζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Balversa

- Η δραστική ουσία είναι το erdafitinib.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg ή 4 mg ή 5 mg erdafitinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, Στεατικό μαγνήσιο (E572), Μαννιτόλη (E421), Μεγλουμίνη και Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460).
 - Υμένιο επικάλυψης (Opadry amb II): Μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη Τύπου Ι, Πολυβινυλαικόλη-μερικώς υδρολυμένη, Λαουρυλοθειικό νάτριο, Τάλκης, Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172), Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό

(E172) (για τα δισκία των 4 mg και των 5 mg μόνο), οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (για τα δισκία των 5 mg μόνο).

Εμφάνιση του Balversa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Balversa 3 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «3» στη μία πλευρά και την ένδειξη «EF» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Balversa 4 mg είναι πορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «4» στη μία πλευρά και την ένδειξη «EF» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Balversa 5 mg είναι καφέ, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «5» στη μία πλευρά και την ένδειξη «EF» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Balversa διατίθενται σε φιάλη ασφαλείας για παιδιά. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Φιάλη:

Τα δισκία διατίθενται σε πλαστική φιάλη με πόμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 28, 56 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

Δισκίο 3 mg:

- Κάθε κουτί των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 56 δισκίων.
- Κάθε κουτί των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 84 δισκίων.

Δισκίο 4 mg:

- Κάθε κουτί των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 28 δισκίων.
- Κάθε κουτί των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 56 δισκίων.

Δισκίο 5 mg:

- Κάθε κουτί των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει μία φιάλη των 28 δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.