

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Balversa 3 mg filmtabletta

Balversa 4 mg filmtabletta

Balversa 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Balversa 3 mg filmtabletta

3 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettánként.

Balversa 4 mg filmtabletta

4 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettánként.

Balversa 5 mg filmtabletta

5 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Balversa 3 mg filmtabletta

Sárga, kerek, mindkét oldalán domború, 7,6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „3”, a másik oldalon „EF” mélynyomású jelzéssel.

Balversa 4 mg filmtabletta

Narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború, 8,1 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „4”, a másik oldalon „EF” mélynyomású jelzéssel.

Balversa 5 mg filmtabletta

Barna, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „5”, a másik oldalon „EF” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A monoterápiában alkalmazott Balversa az FGFR3 – daganat kialakulására hajlamosító – genetikai eltéréseit mutató, nem reszekálható vagy metasztatikus urothelialis carcinoma (UC) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik korábban már kaptak legalább egy vonal, PD-1- vagy PD-L1-inhibitorot tartalmazó kezelést a nem reszekálható vagy metasztatikus betegség kezelésére (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Balversa-kezelést a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A Balversa szedése előtt az orvosnak az FGFR3 gén daganat kialakulására hajlamosító (legalább egy) eltérésének fennállását meg kell erősítenie (lásd 5.1 pont) egy CE jelöléssel ellátott, erre a célra szánt *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel. Ha CE jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, akkor egy másik megfelelő, validált vizsgálatot kell alkalmaznia.

Adagolás

A Balversa javasolt kezdő dózisa 8 mg szájon át, naponta egyszer.

Ezt a dózist kell fenntartani, és a szérumfoszfátszintet a kezelés elkezdése utáni 14. és 21. nap között meg kell mérni. A dózist napi egyszeri 9 mg-ra kell feltitrálni, ha a szérumfoszfátszint <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l), és nincs gyógyszerrel összefüggő toxicitás. Ha a foszfátszint 9,0 mg/dl vagy annál nagyobb, a 2. táblázatban szereplő releváns dózismódosításokat kell követni. A 21. nap után már nem kell figyelembe venni a szérumfoszfátszintet a dózis feltitrlásával kapcsolatos döntéshez.

Ha a Balversa bevétele után bármikor hányás jelentkezik, a következő dózist a következő nap kell bevenni.

A kezelés időtartama

A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Kimaradt dózis

Ha egy Balversa-dózis kimarad, azt amilyen hamar csak lehet, be kell venni. Másnap a Balversa szokásos napi adagolási rendjét kell folytatni. Nem szabad további tablettákat bevenni a kihagyott dózis pótlására.

Dóziscsökkentés és a mellékhatások kezelése

A javasolt dóziscsökkentési rendet lásd az 1–5. táblázatokban.

1. táblázat: A Balversa dóziscsökkentési rendje

Dózis	1. dózis-csökkentés	2. dózis-csökkentés	3. dózis-csökkentés	4. dózis-csökkentés	5. dózis-csökkentés
9 mg → (pl. három darab 3 mg-os tabletta)	8 mg (pl. kettő darab 4 mg-os tabletta)	6 mg (kettő darab 3 mg-os tabletta)	5 mg (egy darab 5 mg-os tabletta)	4 mg (egy darab 4 mg-os tabletta)	A kezelés leállítása
8 mg → (pl. kettő darab 4 mg-os tabletta)	6 mg (kettő darab 3 mg-os tabletta)	5 mg (egy darab 5 mg-os tabletta)	4 mg (egy darab 4 mg-os tabletta)	A kezelés leállítása	

Teendők hyperphosphataemia esetén

A hyperphosphataemia egy várható, átmeneti jellegű farmakodinámiás hatása az FGFR-inhibitoroknak (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont). A foszfátkoncentrációt az első dózis bevétele előtt meg kell mérni, és ezt követően havonta monitorozni kell. A Balversa-val kezelt betegeknél emelkedett foszfátkoncentráció esetén a 2. táblázatban található dózismódosítási irányelveket kell követni. Amennyiben a foszfátkoncentráció tartósan emelkedett, szükség esetén mérlegelni kell egy, kalciumot nem tartalmazó foszfátkötő (például szevelamer-karbonát) alkalmazását (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A Balversa alkalmazásakor kialakuló, a dózis feltitrálása után mért szérumszén-foszfát-koncentrációk alapján javasolt dózismódosítások

Szérumszén-foszfát-koncentráció	A Balversa-val kapcsolatos teendők
$\geq 5,5$ mg/dl ($\geq 1,75$ mmol/l) szén-foszfát-koncentráció esetén korlátozza a szén-foszfát-bevitelt napi 600–800 mg-ra.	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
7,00–8,99 mg/dl (2,25–2,90 mmol/l)	Folytassa a Balversa-kezelést. Kezdjen el szén-foszfát-kötő gyógyszert adni, melyet étkezés közben kell bevenni, és addig kell szedni, amíg a szén-foszfátszint 7,00 mg/dl alá nem csökken. A dózist csökkenteni kell, amennyiben a szén-foszfátszint 2 hónapon át tartósan eléri vagy meghaladja a 7,00 mg/dl szintet, vagy ha további nemkívánatos események jelentkeznek, illetve, ha a hosszan tartó hyperphosphataemiával összefüggésben további elektrolitzavarok alakulnak ki.
9,00–10,00 mg/dl (2,91–3,20 mmol/l)	Függeszse fel a Balversa-kezelést, amíg a szérumszén-foszfátszint vissza nem tér 7,00 mg/dl alá (hetenkénti vizsgálat javasolt). Kezdjen el szén-foszfát-kötő gyógyszert adni, melyet étkezés közben kell bevenni, és addig kell szedni, amíg a szén-foszfátszint 7,00 mg/dl alá nem csökken. Kezdje el újra a kezelést, ugyanazon a dózisszinten (lásd 1. táblázat). A dózist csökkenteni kell, amennyiben a szén-foszfátszint 1 hónapon át tartósan eléri vagy meghaladja a 9,00 mg/dl szintet, vagy ha további nemkívánatos események jelentkeznek, illetve, ha a hosszan tartó hyperphosphataemiával összefüggésben további elektrolitzavarok alakulnak ki.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Függeszse fel a Balversa-kezelést, amíg a szérumszén-foszfátszint vissza nem tér 7,00 mg/dl alá (hetenkénti vizsgálat javasolt). Kezdje el újra a kezelést, az első, csökkentett dózisszinten (lásd 1. táblázat). Ha a szérumszén-foszfátszint tartósan, több mint 2 hétig eléri vagy meghaladja a 10,00 mg/dl-es szintet, a Balversa alkalmazását végleg abba kell hagyni. A tünetek orvosi kezelése szükséges a klinikai gyakorlatnak megfelelően (lásd 4.4 pont).
A kezelés megkezdése előtti vesefunkciótól való jelentős eltérés vagy a hyperphosphataemia miatt kialakult 3. fokozatú hypocalcaemia	A Balversa alkalmazását végleg abba kell hagyni. Orvosi kezelés szükséges a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Teendők szembetegségek és szemszerkezeti tünetek esetén

A Balversa-kezelést az erdafitinib-kezeléssel összefüggő toxicitás alapján abba kell hagyni vagy módosítani kell, a 3. táblázatban leírtak szerint.

3. táblázat: A Balversa alkalmazásakor kialakuló szembetegségekkel és szemészeti tünetekkel kapcsolatos teendőkre vonatkozó irányelvek

A súlyosság besorolása	A Balversa adagolásának módosítása
1. fokozat Tünetmentes vagy enyhe tünetek; mindössze klinikai vagy diagnosztikai megfigyelés vagy kóros Amsler-teszt-eredmény.	A beteget utalja szemészeti vizsgálatra. Ha 7 napon belül nem végezhető szemészeti vizsgálat, függessze fel a Balversa alkalmazását, amíg a szemészeti vizsgálat elvégezhető. Ha a szemészeti vizsgálat alkalmával nincs bizonyíték az ocularis toxicitásra, folytassa a Balversa alkalmazását ugyanazon a dózisszinten. Ha a szemészeti vizsgálat alkalmával a diagnózis keratitis vagy retina-rendellenesség (pl. CSR ^a), annak megszűnéséig függessze fel a Balversa alkalmazását. Ha a tünet szemészeti vizsgálati eredmény alapján 4 héten belül megszűnik, az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést. A Balversa-kezelés ismételt elkezdésétől számított egy hónapig 1-2 hetente, majd ezt követően a klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizze, hogy nem alakult-e ki recidíva. Ha nincs recidíva, a dózis újbóli emelése mérlegelendő.
2. fokozat Közepesen súlyos; korlátozza az életkornak megfelelő, mindennapi életvitelt segítő tevékenységeket (Instrumental Activities of Daily Living – ADL).	Azonnal függessze fel a Balversa alkalmazását, és utalja a beteget szemészeti vizsgálatra. Ha nincs bizonyíték az ocularis toxicitásra, az erdafitinib-kezelést a tünetek megszűnésekor az eggyel alacsonyabb dózisszinten kezdje el újra. Ha a tünet szemészeti vizsgálati eredmény alapján 4 héten belül megszűnik (teljes gyógyulás vagy stabilizálódás és tünetmentesség), az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kezdje el újra a Balversa alkalmazását. A Balversa-kezelés ismételt elkezdésétől számított egy hónapig 1-2 hetente, majd ezt követően a klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizze, hogy nem alakult-e ki recidíva.
3. fokozat Súlyos vagy orvosilag jelentős, de a látást közvetlenül nem veszélyezteti; korlátozza az önellátást a beteg napi tevékenysége során.	Azonnal függessze fel a Balversa alkalmazását, és utalja a beteget szemészeti vizsgálatra. Ha a tünet 4 héten belül megszűnik (teljes gyógyulás vagy stabilizálódás és tünetmentesség), akkor 2 dózisszinttel kisebb dózissal újra elkezdhető a Balversa alkalmazása. A Balversa-kezelés ismételt elkezdésétől számított egy hónapig 1-2 hetente, majd ezt követően a klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizze, hogy nem alakult-e ki recidíva. Recidíva esetén a Balversa alkalmazásának végleges abbahagyása mérlegelendő.
4. fokozat Látást veszélyeztető következmények; vakság (20/200 vagy rosszabb).	Véglegesen hagyja abba a Balversa alkalmazását. A beteg monitorozása szükséges a teljes gyógyulásig vagy az állapot stabilizálódásáig.

^a CSR – centrális serosus retinopathia, lásd 4.4 pont.

Köröm-, bőr- és nyálkahártya-eltérések

Köröm-, bőr- és nyálkahártya-eltéréseket figyeltek meg a Balversa alkalmazásakor. A Balversa-kezelést az erdafitinib-kezeléssel összefüggő toxicitás alapján abba kell hagyni vagy módosítani kell, a 4. táblázatban leírtak szerint.

4. táblázat: A Balversa alkalmazásakor kialakuló, a körmöt, a bőrt és a nyálkahártyát érintő mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

A mellékhatás súlyossága	Balversa
<i>Körömbetegség</i>	<i>A Balversa adagolásának módosítása</i>
1. fokozat	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
2. fokozat	Függessze fel a Balversa alkalmazását, és 1–2 héten belül vizsgálja meg újra a beteget. Ha ez az első megjelenés, és ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul 2 héten belül, akkor kezdje el újra a kezelést ugyanazzal a dózissal. Ha visszatérő az esemény, vagy több mint 2 hét után javul ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre, akkor az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést.
3. fokozat	Függessze fel a Balversa alkalmazását, és 1–2 héten belül vizsgálja meg újra a beteget. Ha ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul, akkor az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést.
4. fokozat	Hagyja abba a Balversa alkalmazását.
<i>Bőrszárazság és cutan toxicitás</i>	
1. fokozat	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
2. fokozat	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
3. fokozat	Függessze fel a Balversa alkalmazását (legfeljebb 28 napig), és hetente vizsgálja felül a beteg klinikai állapotát. Ha ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul, akkor az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést.
4. fokozat	Hagyja abba a Balversa alkalmazását.
<i>Oralis mucositis</i>	
1. fokozat	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
2. fokozat	Függessze fel a Balversa alkalmazását, ha a betegnél egyidejűleg más, az erdafitinib-kezeléssel összefüggő, 2. fokozatú mellékhatás is jelentkezik. Függessze fel a Balversa alkalmazását, ha a beteg már kapott tüneti kezelést több mint egy hétig. Ha a Balversa alkalmazása felfüggesztésre kerül, a beteget 1-2 héten belül ismét meg kell vizsgálni. Ha a toxicitásnak ez az első megjelenése, és ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul 2 héten belül, akkor kezdje el újra a kezelést ugyanazzal a dózissal. Ha visszatérő az esemény, vagy több mint 2 hét után javul ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre, akkor az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést.
3. fokozat	Függessze fel a Balversa alkalmazását, és 1–2 héten belül vizsgálja felül a beteg klinikai állapotát. Ha ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul, akkor az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést.
4. fokozat	Hagyja abba a Balversa alkalmazását.

Szájszárazság	
1. fokozat	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
2. fokozat	Folytassa a Balversa alkalmazását a jelenlegi dózissal.
3. fokozat	Függeszse fel a Balversa alkalmazását (legfeljebb 28 napig), és hetente vizsgálja felül a beteg klinikai állapotát. Ha ≤ 1 . fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul, akkor az eggyel alacsonyabb dózissal kezdje el újra a kezelést.

5. táblázat: A Balversa alkalmazásakor kialakuló egyéb mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

Egyéb mellékhatások^a	
3. fokozat	Függeszse fel a Balversa alkalmazását, amíg a toxicitás 1. fokozatúvá vagy a kezelés megkezdése előtti szintre javul, majd az eggyel alacsonyabb dózissal újra elkezdheti a Balversa alkalmazását.
4. fokozat	Véglegesen hagyja abba a Balversa alkalmazását.

^a A dózismódosítás fokozat szerinti beosztása a National Cancer Institute (Egyesült Államok Onkológiai Intézete) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumainak (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE v5.0) alkalmazásával készült.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai (PK) analízisek alapján az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A Balversa súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs adat. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél másik megfelelő kezelést kell mérlegelni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A Balversa súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél másik megfelelő kezelést kell mérlegelni (lásd 5.2 pont).

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges specifikus dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

A 85 évesnél idősebb betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Gyermekek és serdülők

Az erdafitinibnek gyermekeknél és serdülőknél urothelialis carcinoma esetén nincs releváns alkalmazása. Az erdafitinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok leírása a 4.8 pontban található.

Az alkalmazás módja

A Balversa szájon át történő alkalmazásra való. A tablettákat egészben kell lenyelni, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben.

Az erős CYP3A4-gátlás miatt a Balversa szedése alatt kerülni kell a grépfrút vagy a sevillai (keserű) narancs fogyasztását (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembetegségek

A Balversa-kezelés elkezdése előtt egy kiindulási szemészeti vizsgálatot kell végezni, ami magában foglalja az Amsler-tesztet, a szemfenékvizsgálatot, a látásélesség vizsgálatát és, ha lehet, az optikai koherencia tomográfiát (OCT).

A Balversa szembetegségeket okozhat, beleértve a centrális serosus retinopathiát (CSR) (csoportosított szakkifejezés, beleértve a retinalis pigmenthámleválást [retinal pigment epithelial detachment, RPED]), ami látótérkiesést okoz (lásd 4.7 és 4.8 pont). A centrális serosus retinopathia teljes incidenciája magasabb volt a ≥ 65 éves (33,3%), mint a < 65 éves betegeknél (28,8%). RPED-eseményekről gyakrabban számoltak be a ≥ 65 éves (6,3%), mint a < 65 éves betegeknél (2,1%). A 65 éves és idősebb betegeknél, valamint azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős szembetegség áll fenn, mint például a retinabetegségek – beleértve többek között a centrális serosus retinopathiát, a macula/retina degenerációt, a diabeteses retinopathiát és a korábbi retinaleválást –, szoros klinikai monitorozás javasolt (lásd 4.8 pont).

A szemszárazság tünetei a betegek 16,7%-ánál fordultak elő a Balversa-kezelés alatt, és a betegek 0,3%-ánál voltak 3. vagy 4. fokozatúak (lásd 4.8 pont). Minden betegnél szemszárazság elleni profilaxist vagy szemészeti demulcenseket (például műkönnyet, hidratáló vagy nedvesítő szemgél vagy szemkenőcsöt) tartalmazó kezelést kell alkalmazni ébrenlét alatt legalább kétóránként. A súlyos, kezeléssel összefüggő szemszárazságot szemésznek kell megvizsgálnia.

Végeztessen havonta szemészeti vizsgálatot, köztük Amsler-tesztet a kezelés első 4 hónapjában, majd azt követően 3 havonta, és ezen kívül bármikor végezhet vizsgálatot sürgősséggel, ha látást érintő tünetek jelentkeznek (lásd 4.2 pont). Bármilyen rendellenesség észlelésekor a 3. táblázatban szereplő kezelési irányelveket kell követni. A szemészeti vizsgálatnak ki kell terjednie a látásélesség vizsgálatára, a réslámpás vizsgálatra, a szemfenék vizsgálatára és az optikai koherencia tomográfiára. A klinikai szemészeti vizsgálatot is beleértve, szorosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél egy ocularis nemkívánatos eseményt követően újra elkezdték a Balversa-kezelést.

Ha CSR jelentkezik, a Balversa alkalmazását fel kell függeszteni, és azt végleg abba kell hagyni, ha nem szűnik meg 4 héten belül, vagy ha a súlyossága 4. fokozatú. Ocularis mellékhatások esetén a dózismódosítási irányelveket kell követni (lásd 4.2 pont, Teendők szembetegségek és szemészeti tünetek esetén).

Hyperphosphataemia

A Balversa hyperphosphataemiát okozhat. A tartós hyperphosphataemia lágyrész-mineralizációhoz, cutan calcinosishoz, nem uraemiás calciphylaxishoz, hypocalcaemiához, anaemiához, másodlagos hyperparathyreosishoz, izomgörcsökhöz, görcsroham-aktivitáshoz, a QT-távolság megnyúlásához és arrythmiákhoz vezethet. A Balversa-kezelésnek már a korai szakaszában beszámoltak hyperphosphataemia eseteiről; a legtöbb rendszerint az első 3–4 hónapon belül fordult elő, a 3. fokozatú események pedig az első hónapban.

A beteget a kezelés teljes ideje alatt monitorozni kell a hyperphosphataemia tekintetében. A táplálékkal történő foszfátbevitelt korlátozni kell (600–800 mg naponta), és $\geq 5,5$ mg/dl-es szérumfoszfátszint esetén kerülni kell a szérumfoszfátszintet emelő gyógyszerek egyidejű alkalmazását (lásd 4.2 pont). Az erdafitinibet kapó betegeknél a D-vitamin-pótlás nem javasolt, mert potenciálisan hozzájárulhat a szérum-foszfát- és -kalciumszint növekedéséhez.

Ha a szérumfoszfátszint nagyobb mint 7,0 mg/dl, mérlegelni kell egy orális foszfátkötő alkalmazását, amíg a szérumfoszfátszint 7,0 mg/dl alá nem csökken. A hyperphosphataemia időtartama és súlyossága alapján mérlegelendő a Balversa alkalmazásának felfüggesztése, a dózisának a csökkentése vagy az alkalmazásának a végleges abbahagyása, a 2. táblázatban foglaltak szerint (lásd 4.2 pont).

Alkalmazása a QT-távolságot ismerten megnyújtó készítményekkel

Elővigyázatosság javasolt, amikor a Balversa-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek potenciálisan *torsades de*

pointes-ot indukálnak, mint például az I/a osztályba (pl. kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályba (pl. amiodaron, szotalol, ibutilid) tartozó antiarrhythmias gyógyszerek, a makrolid antibiotikumok, az SSRI-k (pl. citalopram, escitalopram), a metadon, a moxifloxacin és az antipszichotikumok (pl. haloperidol és tioridazin).

Hypophosphataemia

A Balversa-kezelés alatt hypophosphataemia fordulhat elő. A szérumszféfátszintet az erdafitinib-kezelés alatt és az erdafitinib-kezelés szüneteiben monitorozni kell. Ha a szérumszféfátszint a normális alá esik, a szféfátszintcsökkentő kezelést és a szféfatbevitel étrendi korlátozását (ha alkalmaznak ilyet), abba kell hagyni. A súlyos hypophosphataemia zavartsággal, görcsrohamokkal, fokális neurológiai eltérésekkel, szívelégtelenséggel, légzési elégtelenséggel, izomgyengeséggel, rhabdomyolysissal és haemolyticus anaemiával jelentkezhet. A dózis módosítását lásd a 4.2 pontban. A hypophosphataemiával járó reakciók a betegek 1,0%-ánál voltak 3-4. fokozatúak.

Körömbetegségek

A Balversa-kezeléssel összefüggésben nagyon gyakran körömbetegségek, köztük onycholysis, a köröm elszíneződése és paronychia fordulhatnak elő.

A betegeket monitorozni kell a körömtoxicitásra utaló jelek és tünetek tekintetében. A betegeket tájékoztatni kell a megelőző kezelésről, mint például a helyes higiénias gyakorlatról, szükség szerint az orvosi rendelvénnyel kapható körömerősítőkről; és monitorozásuk szükséges a fertőzés jelei tekintetében. A Balversa-kezelést az erdafitinib-kezeléssel összefüggő toxicitás alapján abba kell hagyni vagy módosítani kell, a 4. táblázatban leírtak szerint.

A bőr betegségei

A Balversa-kezeléssel összefüggésben nagyon gyakran bőrbetegségek, köztük bőrszárazság, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPES), alopecia és pruritus fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, és azt kell nekik tanácsolni, hogy szükségtelenül ne tegyék ki a bőrüket a napsugárzásnak, valamint túlzott mértékben ne használjanak szappant és ne fürödjének kádban. A betegeknek rendszeresen kell hidratáló készítményeket alkalmazniuk, és kerülniük kell az illatosított termékeket. A Balversa-kezelést az erdafitinib-kezeléssel összefüggő toxicitás alapján abba kell hagyni vagy módosítani kell, a 4. táblázatban leírtak szerint.

Fotoszenzitivitási reakciók

A Balversa-kezeléssel összefüggő fototoxicitási reakciók lehetséges kockázata miatt elővigyázatosság szükséges a napsugárzásnak való kitettséggel szemben, ezért megfelelő védelmet biztosító ruházatot kell viselni és/vagy fényvédő krémet használni.

Nyálkahártya-betegségek

A Balversa-kezeléssel összefüggésben nagyon gyakran stomatitis és szájszárazság fordulhat elő (lásd 4.8 pont). A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha a tünetek súlyosbodnak. A betegeket monitorozni kell, és tanácsadásban kell részesíteni, felhívva a figyelmet a helyes szájhigiéniára, a szükség szerint naponta 3-szori vagy 4-szeri, szódabikarbónával végzett szájbölgöetésre, és a fűszeres és/vagy savas ételek kerülésére. A Balversa-kezelést az erdafitinib-kezeléssel összefüggő toxicitás alapján abba kell hagyni vagy módosítani kell, a 4. táblázatban leírtak szerint.

Laboratóriumi vizsgálatok

A Balversa-t kapó betegeknél a kreatininszint emelkedéséről, hyponatraemiáról, a transzaminázszintek emelkedéséről és anaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ezeknek a változásoknak a monitorozása érdekében a Balversa-kezelés alatt a teljes vérkép vizsgálatát és a szérum klinikai kémiai vizsgálatait rendszeresen kell végezni.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

Hatásmechanizmusa és a reprodukciós állatkísérletek eredményei alapján az erdafitinib embriotoxikus és teratogén (lásd 5.3 pont). A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális

kockázatokról. A fogamzóképes nőbetegeket tájékoztatni kell, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés előtt és alatt, és 1 hónapig az utolsó dózis bevétele után (lásd 4.6 pont). A férfi betegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást (pl. óvszert), és ne adjanak vagy tároltassanak el spermát a kezelés alatt és 1 hónapig a Balversa utolsó dózisának bevétele után (lásd 4.6 pont).

Nagy érzékenységu vizsgálati módszeren alapuló terhességi teszt elvégzése javasolt a fogamzóképes nőknél a Balversa alkalmazásának elkezdése előtt.

Egyidejű alkalmazás erős vagy közepesen erős CYP2C9- vagy CYP3A4-inhibitorokkal

A Balversa közepesen erős CYP2C9- vagy erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásakor dózismódosítás szükséges (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal

A Balversa egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-induktorokkal nem javasolt. A Balversa közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazásakor dózismódosítás szükséges (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás hormonális fogamzásgátlókkal

A Balversa egyidejű alkalmazása csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó betegeknek azt kell javasolni, hogy a kezelés alatt olyan másik, megfelelő fogamzásgátlást alkalmazzanak, amelyeket nem befolyásolnak az enziminduktorok (pl. nem hormonális intrauterin eszközt) vagy használjanak egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) a kezelés alatt és még 1 hónapig a Balversa utolsó dózisának bevétele után is (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek Balversa-ra gyakorolt hatása

Közepesen erős CYP2C9- vagy erős CYP3A4-inhibitorok

Az erdafitinib egyidejű alkalmazása egy közepesen erős CYP2C9- vagy egy erős CYP3A4-inhibitorral emelte az erdafitinib-expozíciót, és gyógyszerrel összefüggő, fokozott toxicitáshoz vezethet. Az erdafitinib átlagos (90%-os CI) C_{max} -aránya 121% (99,9; 147), AUC_{∞} -aránya pedig 148% (120, 182) volt, amikor flukonazzal, egy közepesen erős CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorral adták egyidejűleg, az erdafitinib egymagában történő alkalmazásához képest. Az erdafitinib C_{max} -értéke 105% (90%-os CI: 86,7; 127), AUC_{∞} -értéke pedig 134% (90%-os CI: 109; 164) volt, amikor az erős CYP3A4-inhibitor és P-gp-inhibitor itraconazzal adták egyidejűleg, az erdafitinib egymagában történő alkalmazásához képest. Enzimgátló potenciál nélküli vagy minimális enzimgátló potenciállal rendelkező más megfelelő gyógyszerek alkalmazása mérlegelendő. Ha a Balversa-t egy közepesen erős CYP2C9- vagy egy erős CYP3A4-inhibitorral (mint például az itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klaritromicin, telitromicin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, szakvinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron, piperin) adják egyidejűleg, a tolerálhatóság alapján csökkentse a Balversa dózisát a következő, kisebb dózissra (lásd 4.2 pont). Ha a közepesen erős CYP2C9- vagy az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazását abbahagyták, a Balversa dózisa a tolerálhatóság alapján módosítható (lásd 4.4 pont).

Az erős CYP3A4-gátlás miatt a Balversa szedése alatt a grépfrút vagy a sevillei (keserű) narancs fogyasztását kerülni kell (lásd 4.2 pont).

Erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok

Az erdafitinib egyidejű alkalmazása az erős CYP3A4- és gyenge CYP2C9-induktor karbamazepinnel csökkent erdafitinib-expozícióhoz vezet. Az erdafitinib átlagos C_{max} -aránya 65,4% (90%-os CI: 60,8;

70,5), AUC_{∞} -aránya pedig 37,7% volt (95%-os CI: 35,4; 40,2), amikor karbamazepinnel adták egyidejűleg, az önmagában alkalmazott erdafitinibhez képest. A Balversa erős CYP3A4-induktorokkal (mint például az apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivoszidenib, mitotán, rifapentin, rifampicin, karbamazepin, fenitoin és közöséges orbáncfű) történő egyidejű alkalmazása kerülendő. Ha a Balversa-t egy közepesen erős CYP3A4-induktorral (mint például dabrafenib, bozentán, cenobamát, elagolix, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivát, modafinil, pexidartinib, fenobarbitál, primidon, repotrektinib, rifabutin, szotoraszib, telotrisztát-etil) adják egyidejűleg, a dózist kellő körültekintéssel, 1–2 mg-mal kell emelni, és fokozatosan módosítani két-három hetente, a mellékhatások klinikai monitorozása alapján, de a 9 mg nem léphető túl. Ha a közepesen erős CYP3A4-induktor alkalmazását abbahagyták, a Balversa dózisa a tolerálhatóság alapján módosítható (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A Balversa más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A fontosabb CYP-izoenzimek szubsztrátjai (beleértve a hormonális fogamzásgátlókat is)

A midazolám (ami egy szenzitív CYP3A4-szubsztrát) átlagos $C_{\max}$ -aránya 86,3% (90%-os CI: 73,5; 101), AUC_{∞} -aránya pedig 82,1% (90%-os CI: 70,8; 95,2) volt, amikor erdafitinibbel egyidejűleg alkalmazták, az önmagában alkalmazott midazolámhoz képest. Az erdafitinibnek nincs klinikailag jelentős hatása a midazolám farmakokinetikájára. Ugyanakkor nem zárható ki, hogy a Balversa önmagában történő alkalmazását követő CYP3A4-indukció, vagy más CYP3A4-induktorok Balversa-val történő egyidejű alkalmazása csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó betegeknek azt kell javasolni, hogy a kezelés alatt olyan másik, megfelelő fogamzásgátlást alkalmazzanak, amelyeket nem befolyásolnak az enziminduktorok (pl. nem hormonális intrauterin eszközt) vagy használjanak egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) a kezelés alatt és még 1 hónapig a Balversa utolsó dózisának bevétele után is (lásd 4.4 pont).

P-glikoprotein- (P-gp) szubsztrátok

Az erdafitinib egy P-gp-inhibitor. A Balversa P-gp szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti azok szisztémás expozícióját. A kölcsönhatások kialakulási esélyének minimálisra történő csökkentése érdekében az alacsony terápiás indexű, orális P-gp-szubsztrátokat (mint például a kolhicint, digoxint, dabigatránt és apixabánt) legalább 6 órával az erdafitinib előtt vagy után kell bevenni.

Szerves kation-transzporter 2- (OCT2-) szubsztrátok

A metformin (ami egy szenzitív OCT2-szubsztrát) átlagos $C_{\max}$ -aránya 109% (90%-os CI: 90,3; 131), AUC_{∞} -aránya pedig 114% (90%-os CI: 93,2; 139) volt, amikor erdafitinibbel adták egyidejűleg, a metformin önmagában történő alkalmazásához képest. Az erdafitinibnek nincs klinikailag jelentős hatása a metformin farmakokinetikájára.

Gyógyszerek, amelyek megváltoztathatják a szérumszfézsfátszintet

A Balversa-t kapó betegeknél kerülni kell azokat a gyógyszereket, amelyek megváltoztathatják a szérumszfézsfátszintet, amíg a kezelés elkezdése utáni 14. és 21. nap között a szérumszfézsfátszint mérése megtörténik, mivel annak potenciális hatása lehet a dózis feltitrálásával kapcsolatos döntésre.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Hatásmechanizmusa és a reprodukciós állatkísérletek eredményei alapján az erdafitinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A fogamzóképes nőbetegeket tájékoztatni kell, hogy nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés előtt és alatt, valamint a Balversa utolsó dózisának bevétele után 1 hónapig. A férfi betegeknél azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást (pl. óvszert), és ne adjanak vagy tároltassanak el spermát a kezelés alatt és 1 hónapig a Balversa utolsó dózisának bevétele után.

A Balversa egyidejű alkalmazása csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. A hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó betegeknek azt kell javasolni, hogy a kezelés alatt olyan másik, megfelelő fogamzásgátlást alkalmazzanak, amelyeket nem befolyásolnak az enziminduktorok

(pl. nem hormonális intrauterin eszközt) vagy használjanak egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) a kezelés alatt és még 1 hónapig a Balversa utolsó dózisának bevétele után is (lásd 4.5 pont).

Terhességi vizsgálat

Nagy érzékenységű vizsgálati módszeren alapuló terhességi teszt elvégzése javasolt a fogamzóképes nőknél a Balversa alkalmazásának elkezdése előtt.

Terhesség

Az erdafitinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az erdafitinib hatásmechanizmusa és a reprodukciós állatkísérletek eredményei alapján a Balversa-t nem szabad alkalmazni terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az erdafitinibbel történő kezelést.

Ha a Balversa-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a Balversa szedése alatt, a beteget tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt potenciális kockázatokról, és tanácsot kell adni a betegnek a klinikai és terápiás lehetőségeivel kapcsolatban. A betegnek azt kell tanácsolni, hogy forduljon egészségügyi szakemberhez, ha a Balversa-kezelés közben vagy legfeljebb 1 hónapig azt követően teherbe esik vagy terhességet gyanít.

Szoptatás

Nincs az erdafitinib emberi anyatejbe való kiválasztódására, vagy az erdafitinib szoptatott csecsemőre vagy az anyatejképződésre gyakorolt hatásaira vonatkozó adat.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A kezelés alatt és a Balversa utolsó dózisának bevétele után 1 hónapig a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Az erdafitinib termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincsenek humán adatok. Az erdafitinibbel nem végeztek célzott termékenységi vizsgálatokat állatokon (lásd 5.3 pont). Az erdafitinib termékenységre gyakorolt hatásának általános állatkísérletek során történő előzetes értékelése (lásd 5.3 pont), valamint farmakológiai tulajdonságai alapján a férfi és női termékenység károsodása nem zárható ki.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Balversa közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az FGFR-inhibitorokkal és a Balversa-val végzett kezeléssel összefüggésben szembetegségeket, például centrális serosus retinopathiát és keratitist jeleztek. Ha a betegek a látásukat érintő, kezeléssel összefüggő tüneteket észlelnek, javasolt, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg a hatás el nem múlik (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a hyperphosphataemia (78,5%), a diarrhoea (55,5%), a stomatitis (52,8%), a szájszárazság (39,9%), a csökkent étvágy (31,7%), az anaemia (28,2%), a bőrszárazság (28,0%), a centrális serosus retinopathia (28,0%), a székrekedés (27,3%), a dysgeusia (26,3%), a palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPES) (25,5%), az alopecia (23,2%), az asthenia (23,0%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (21,7%), az onycholysis (21,7%), a fáradtság (20,3%), a hányinger (18,6%), a testtömegcsökkenés (18,4%), az emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (18,0%), a szemszárazság (16,7%), a köröm elszíneződése (15,9%), a hányás (13,8%), az emelkedett kreatininszint a vérben (13,8%), a hyponatraemia (13,4%), a paronychia (12,5%), a köröm dystrophiája (11,9%), az onychomadesis (11,5%), az epistaxis (10,6%), a körömbetegségek (10,2%) és a hasi fájdalom (10,0%) voltak.

A leggyakoribb, 3. vagy magasabb súlyossági fokozatú gyógyszer mellékhatások a stomatitis (10,6%), a hyponatraemia (8,8%), a palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (7,9%), az onycholysis (4,8%), a diarrhoea (4,0%), a hyperphosphataemia (2,9%), a csökkent étvágy (2,5%) és a köröm

dystrophiája (2,5%) voltak. 3. vagy 4. fokozatú, a kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményekről (47,6% vs. 43,5%) és azokkal összefüggő, súlyos nemkívánatos eseményekről (14,6% vs. 10,5%) gyakrabban számoltak be a 65 éves és idősebb betegeknél, mint a 65 évnél fiatalabb betegeknél.

Dóziscsökkentéshez vezető mellékhatások a betegek 59,7%-ánál fordultak elő. A stomatitis (15,4%), a palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (9,6%), az onycholysis (7,3%) és a hyperphosphataemia (5,2%) voltak a dóziscsökkentéshez vezető, leggyakoribb nemkívánatos események.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások a betegek 19,4%-ánál fordultak elő. A retinalis pigmenthám leválása (1,7%) és a stomatitis (1,5%) volt a kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb nemkívánatos esemény.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági profil 479, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedő, a klinikai vizsgálatokban Balversa-val kezelt beteg összesített adatain alapul. A betegeket Balversa-val kezelték, 8/9 mg-os kezdő dózissal, szájon át, naponta egyszer. A kezelés medián időtartama 4,8 hónap volt (tartomány: 0,1–43,4 hónap).

A klinikai vizsgálatok alatt megfigyelt mellékhatások az alábbi, 6. táblázatban, gyakorisági kategóriák szerint kerültek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: A klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Endokrin betegségek és tünetek	gyakori	hyperparathyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hyperphosphataemia, hyponatraemia, csökkent étvágy
	gyakori	hypercalcaemia, hypophosphataemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	nagyon gyakori	centrális serosus retinopathia ^a , szemszárazság
	gyakori	ulceratív keratitis, keratitis, conjunctivitis, xerophthalmia, cataracta, blepharitis, fokozott lacrimatio
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	vascularis calcificatio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	epistaxis
	gyakori	nasalis szárazság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	diarrhoea, stomatitis ^b , szájszárazság, székrekedés, hányinger, hányás, hasi fájdalom
	gyakori	dyspepsia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	nagyon gyakori	paronychia, onycholysis, onychomadesis, körmödystrophia, körömbetegség, körömszíneződés, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, alopecia, bőrszárazság
	gyakori	onychalgia, onychoclasia, körömbordázottság, cutan fissurák, pruritus, bőrexfoliatio, xeroderma, hyperkeratosis, bőrlaesusio, eczema, bőrkiütés

	nem gyakori	körömágyvérzés, a köröm kellemetlen érzése, bőratrophia, palmaris erythema, cutan toxicitás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori	akut vesekárosodás, vesekárosodás, veseelégtelenség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	hepaticus cytolysis, kóros májfunkció, hyperbilirubinaemia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	asthenia, fáradtság
	nem gyakori	nyálkahártya-szárazság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	anaemia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	nagyon gyakori	testtömegcsökkenés, emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint

- ^a A centrális serosus retinopathia magában foglalja az alábbiakat: retinaleválás, üvegtesti leválás, retinaoedema, retinopathia, chorioretinopathia, retinalis pigmenthámleválás, macularis retinalis pigmenthámleválás, maculaleválás, serosus retinaleválás, subretinalis folyadék, retina megvastagodása, chorioretinitis, serosus retinopathia, maculopathia, choroidealis folyadékgyülem, homályos látás, látásromlás, csökkent látásélesség
- ^b A stomatitis magában foglalja az alábbiakat: a szájüreg kifeléyesedése.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Centrális serosus retinopathia (CSR)

CSR mellékhatásokról a betegek 31,5%-ánál számoltak be; egy bármilyen fokozatú esemény első megjelenéséig eltelt medián időtartam 51 nap volt (lásd 4.4 pont). A leggyakrabban jelentett események a homályos látás, a chorioretinopathia, a retinalis pigmenthámleválás, a látásélesség-csökkenés, a látásromlás, a retinaleválás, a retinopathia és a subretinalis folyadék voltak. 3. vagy 4. fokozatú CSR-ről a betegek 2,7%-ánál számoltak be. A centrális serosus retinopathiás események többsége a kezelés első 90 napja alatt fordult elő. Az adatok lezárásának időpontjában a CSR a betegek 43,0%-ánál szűnt meg. A CSR-ben szenvedő betegek 11,3%-ánál függesztették fel az adagolást, és 14,6%-uknál csökkentették a dózist. A Balversa alkalmazását a betegek 3,3%-ánál abba kellett hagyni a következők miatt: retinalis pigmenthámleválás (1,7%), chorioretinopathia (0,6%), látásélesség-csökkenés (0,6%), maculopathia (0,4%), homályos látás (0,2%), látásromlás (0,2%), retinaleválás (0,2%) és subretinalis folyadék (0,2%).

Egyéb szembetegségek

A centrális serosus retinopathiától eltérő szembetegségekről a betegek 36,3%-ánál számoltak be. A leggyakrabban jelentett esemény a szemszárazság (16,7%), a conjunctivitis (9,8%) és a fokozott könnyezés (9,2%) volt. Azok közül a betegek közül, akiknél nemkívánatos esemény következett be, 4,8%-nál történt dóziscsökkentés és 6,7%-nál az adagolás felfüggesztése. Szembetegségek miatt 1,3%-nál kellett abbahagyni a erdafitinib-kezelést. A szembetegségek megjelenéséig eltelt medián időtartam 53 nap volt (lásd 4.4 pont).

Körömbetegségek

Körömbetegségekről a betegek 62,6%-ánál számoltak be. A leggyakrabban jelentett események közé tartozott az onycholysis (21,7%), a körömszínéződés (15,9%), a paronychia (12,5%), a körömdystrophia (11,9%) és az onychomadesis (11,5%). A körömbetegségek incidenciája emelkedett az expozíció első hónapja után. A bármilyen fokozatú körömbetegség megjelenéséig eltelt medián időtartam 63 nap volt.

Bőrbetegségek

Bőrbetegségekről a betegek 54,5%-ánál számoltak be. A leggyakrabban jelentett események a bőrszárazság (28%) és a palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (25,5%) voltak. A bármilyen fokozatú bőrbetegség megjelenéséig eltelt medián időtartam 47 nap volt.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Emésztőrendszeri betegségekről a betegek 83,9%-ánál számoltak be. A leggyakrabban jelentett események a diarrhoea (55,5%), a stomatitis (52,8%) és a szájszárazság (39,9%) voltak. A bármilyen fokozatú emésztőrendszeri betegség megjelenéséig eltelt medián időtartam 15 nap volt.

Hyperphosphataemia és lágyszövet-mineralizáció

Az erdafitinib hyperphosphataemiát okozhat. A foszfátkoncentráció emelkedése egy várható és átmeneti jellegű farmakodinámiás hatás (lásd 5.1 pont). Hyperphosphataemiáról, mint nemkívánatos eseményről a Balversa-val kezelt betegek 78,5%-ánál számoltak be. Az erdafitinib-kezelésnek már a korai szakaszában beszámoltak hyperphosphataemiáról, aminek az 1–2. fokozatú eseményei rendszerint az első 3–4 hónapon belül, a 3. fokozatú események pedig az első hónapban fordultak elő. A bármilyen fokozatú hyperphosphataemiás esemény megjelenéséig eltelt medián időtartam 16 nap volt. Vascularis calcificatiót a Balversa-val kezelt betegek 0,2%-ánál figyeltek meg (lásd 4.2 pont). Hypercalcaemiát a Balversa-val kezelt betegek 6,1%-ánál, hyperparathyreosist pedig 2,9%-uknál figyeltek meg (lásd 4.2 pont, 2. táblázat).

Hypophosphataemia

Az erdafitinib hypophosphataemiát okozhat. A betegek 5,6%-ánál fordult elő hypophosphataemia. A hypophosphataemiás reakciók a betegek 1,0%-ánál voltak 3–4. fokozatúak. A 3. fokozatú esemény megjelenéséig eltelt medián időtartam 140 nap volt. Egyik esemény sem volt súlyos, sem a kezelés abbahagyásához vagy a dózis csökkentéséhez vezető. Az adagolás felfüggesztésére a betegek 0,2%-ánál került sor.

Kóros laboratóriumi leletek

Kóros laboratóriumi leletek (a külön leírt hyperphosphataemián kívül) a betegek 53,4%-ánál fordultak elő. A leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérések a következők voltak: anaemia (28,2% [135 beteg]; a megjelenéséig eltelt medián időtartam 44 nap volt; a betegek 38,5%-ánál [52/135] megszűnt), emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (21,7% [104 beteg]; a megjelenéséig eltelt medián időtartam 41 nap volt; a betegek 75%-ánál [78/104] megszűnt), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (18% [86 beteg]; a megjelenéséig eltelt medián időtartam 37 nap volt; a betegek 73,3%-ánál [63/86] megszűnt), emelkedett kreatininszint a vérben (14,2% [68 beteg]; a megjelenéséig eltelt medián időtartam 57 nap volt; a betegek 44,1%-ánál [30/68] megszűnt) és hyponatraemia (13,4% [64 beteg]; a megjelenéséig eltelt medián időtartam 55 nap volt; a betegek 51,6%-ánál [33/64] megszűnt).

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban a forgalomba hozatalt követően az engedélyezettől eltérő indikációban, illetve indikáción túli (*off label*) gyógyszerrendelés keretében erdafitinibet kapó 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél a növekedés gyorsulásáról és a combcsontfej epiphysealysiséről számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A Balversa-túlادagolásnak nincs ismert, specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a Balversa alkalmazását le kell állítani, a klinikai toxicitás csökkenéséig vagy megszűnéséig általános szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok. ATC kód: L01EN01

Hatásmechanizmus

Az erdafitinib egy pan-fibroblast-növekedésifaktor-receptor- (FGFR) tirozinkináz-inhibitor.

Farmakodinámiás hatások

Szérumszféátszint

Az erdafitinib növeli a szérumszféátkonzentrációt, ami az FGFR-gátlás szekunder hatása (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Klinikai hatásosság

A Balversa hatásosságát a BLC3001 vizsgálat 1. kohorszában, egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban értékelték, ami az erdafitinib, illetve a kemoterápia (docetaxel vagy vinflunin) melletti teljes túlélést (overall survival, OS) értékelt egy kiválasztott FGFR-eltéréseket mutató, előrehaladott (nem reszekálható vagy metasztatikus) urothelialis daganatban szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége az 1 vagy 2 korábbi kezelés – amelyek közül legalább 1 tartalmazott programozott sejthalál-receptor-1- (*programmed death receptor-1*, PD-1) vagy programozott sejthalál ligand-1- (*programmed death ligand-1*, PD-L1) inhibitor (anti-PD-[L]-1) nem reszekálható vagy metasztatikus betegség kezelésére – után progrediált.

Azokat a betegeket, akik neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát vagy immunterápiát kaptak, és az utolsó dózist követő 12 hónapon belül a betegség progresszióját mutatták, úgy tekintették, hogy szisztémás kezelésben részesültek metasztatikus betegség kezelésére. A megelőző 3 hónapban nem kontrollált cardiovascularis betegségben szenvedő vagy 2. vagy magasabb fokozatú (≥ 481 ms) QTc-megnyúlásban és sebgyógyulási zavarban szenvedő betegeket, valamint a centrális serosus retinopathiában vagy a bármilyen fokozatú retinalis pigmenthám-leválásban szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

A fő hatásossági adatok 266, olyan beteg adatain alapulnak, akik korábbi anti-PD-(L)1-kezelést kaptak, és akiket erdafitinib-kezelésre (8 mg, egyedileg feltitálva 9 mg-ra, ha a szérumszféátszint $<9,0$ mg/dl, és nem volt gyógyszerrel összefüggő toxicitás) vagy kemoterápiára (docetaxel 75 mg/m², 3 hetente egyszer vagy vinflunin 320 mg/m², 3 hetente egyszer) randomizálták.

A vizsgálatban való részvételhez a betegeknél jelen kellett lennie legalább 1-nek az alábbi FGFR-fúziók közül: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; vagy legalább 1-nek az alábbi FGFR3-gén-mutációk közül: R248C, S249C, G370C, Y373C. A kritérium teljesülését molekuláris szinten centrális (74,6%) vagy lokális (25,4%) FGFR-eredmények felhasználásával határozták meg. A tumorminták FGFR genetikai eltéréseit Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit-tel vizsgálták a központi laboratóriumokban. A tumor- vagy vérminták helyi, historikus vizsgálata a helyi, új generációs szekvenálási teszteken alapult. A helyi tesztekkel bevont korlátozott számú beteg közül azoknál, akiknek a tumormintái rendelkezésre álltak egy megerősítő tesztre, 75,6%-os egyezést figyeltek meg, amikor a központi teszttel vizsgálták azokat.

A vizsgálati kohorszban a betegek 99,2%-ának volt FGFR genetikai eltérése (2 betegnek nem volt FGFR-eltérése: a betegek 80,8%-ánál volt jelen FGFR3-mutáció, 16,5%-nak FGFR3-fúzió, és 1,9%-nál FGFR3-mutáció és -fúzió is). Ebben a vizsgálati kohorszban egyetlen betegnél sem észleltek FGFR2-eltéréseket. Az FGFR3, daganat kialakulására hajlamosító genetikai változásait mutató daganat egy olyan tumor, amely az alábbi FGFR-fúziók közül legalább 1-et mutat: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; vagy a következő FGFR3-gén-mutációk közül 1-et: R248C, S249C, G370C, Y373C. A vizsgálati kohorszban az FGFR-eltérésekkel érintett összes betegnek volt legalább 1 FGFR3-eltérése. Az FGFR3-S249C volt a leggyakoribb eltérés (46,6%), amit az FGFR3-Y373C (16,9%) és az FGFR3-TACC3 fúzió követett (9,8%).

A demográfiai jellemzők hasonlóak voltak az erdafitinib- és a kemoterápiás kezelési csoportokban. A medián életkor a teljes vizsgálati szűréskor 67 év volt (tartomány: 32–86 év). A betegek többsége

65 éves vagy idősebb volt: 19,9% 65–69 éves; 19,9% 70–74 éves; 21,1% 75 éves vagy idősebb volt. A betegek többsége férfi volt (71,4%), fehér bőrű (54,1%) és európai (60,9%).

Az összes betegnek átmeneti sejtes carcinomája volt, a betegek kis százalékának (5,3%) volt variáns hisztológiai minor komponense (összességében <50%). Az elsődleges tumor helye a betegek 33,5%-ánál a felső traktus, 66,5%-uknál az alsó traktus volt. A betegek kiindulási ECOG pontszáma 0 (42,9%), 1 (47,7%), vagy 2 (9,4%) volt.

Minden beteg kapott legalább 1 vonal korábbi daganatellenes kezelést, aminek tartalmaznia kellett egy anti-PD-(L)-1-et. A leggyakrabban kapott anti-PD-(L)1 terápiák közé tartozott a pembrolizumab (35,3%), az avelumab (22,2%) és az atezolizumab (19,5%). Előzetesen nem volt szükség kemoterápiás kezelésre, ugyanakkor a betegek többsége (89,1%) kapott legalább 1 vonal előzetes kemoterápiát. Majdnem minden beteg kapott platina-alapú kemoterápiát (89,7% az erdafitinib-csoportban, 85,4% a kemoterápiás csoportban): leggyakrabban ciszplatint (55,9% az erdafitinib-csoportban, 45,4% a kemoterápiás csoportban), amit a karboplatin követett (27,2% az erdafitinib-csoportban, 31,5% a kemoterápiás csoportban).

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A radiológiai válasz értékelését a vizsgálók végezték, a RECIST (szolid tumorokra vonatkozó válaszerértékelési kritériumok, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) alapján, a betegség progressziójáig, nem tolerálható toxicitásig, a belegegyezés visszavonásáig, vagy a vizsgálonak a kezelés abbahagyásáról szóló döntéséig vagy a vizsgálat végéig, amelyik elsőként bekövetkezett. A progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS), az objektív terápiás válaszarány (objective response rate, ORR) és a válasz időtartama tartozott a másodlagos hatásossági végpontok közé.

Az erdafitinib-kezelés a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását mutatta az erdafitinibbel kezelt betegeknél, és az erdafitinib a kemoterápiás kezeléshez képest megnyújtotta a teljes túlélést (medián OS 12,1 vs. 7,8 hónap) (lásd 7. táblázat).

A hatásossági eredmények a 7. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

7. táblázat: A BLC3001 vizsgálat 1. kohorsza hatásossági eredményeinek összefoglalása

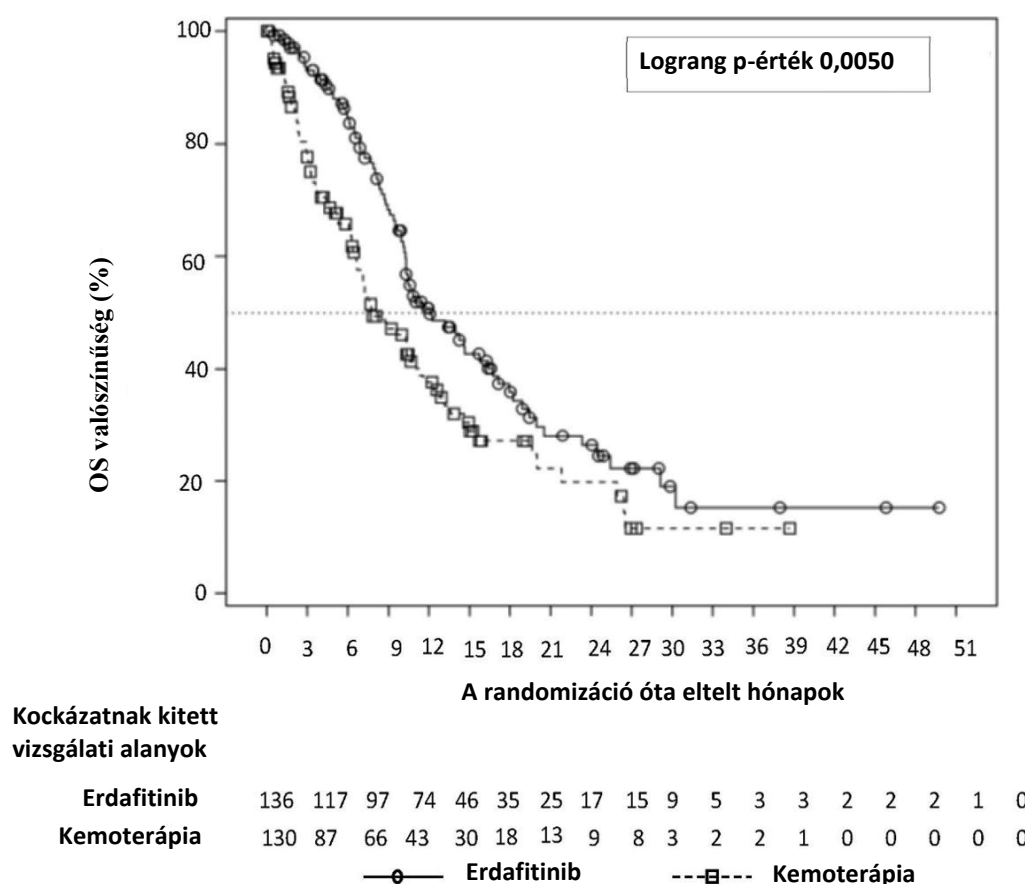
	Erdafitinib (n=136)	Kemoterápia (n=130)
Teljes túlélés (OS)		
Események száma (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Medián, hónap (95%-os CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
p-érték	0,0050	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Események száma (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Medián, hónap (95%-os CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
p-érték	0,0002	
Objektív terápiás válaszarány (ORR), igazolt		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Terápiás válasz időtartama (duration of response, DoR), vizsgáló által megállapított, megerősített		
Medián, hónap (95%-os CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Az összes jelentett p-érték kétoldali.

^a Az ismételt konfidenciaintervallumok kerülnek megadásra.

A két kezelési kar Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbáját az 1. ábra mutatja.

1. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja – nem stratifikált analízis (BLC3001 vizsgálat, 1. kohorsz)



Idősek

A Balversa-val végzett klinikai vizsgálatban a betegek 60,9%-a volt 65 éves és idősebb (39,8% volt 65–<75 éves, és a betegek 21,1%-a volt 75 éves és idősebb). Összességében nem figyeltek meg a hatásosságban mutatkozó különbséget az idős és a fiatalabb felnőtt betegek között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az erdafitinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől urothelialis carcinomában (lásd 4.2 és 4.8 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egyszeri és ismételt napi egyszeri adagolás után az erdafitinib-expozíció (maximális megfigyelt plazmakoncentráció [$C_{\max}$] és plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület [AUC]) a dózissal arányos módon növekedett a 0,5–12 mg-os dózistartományban. A dinamikus egyensúlyi állapot napi egyszeri adagolás mellett 2 hét után alakult ki, és az átlagos akkumulációs arány 4-szeres volt a daganatos betegeknél. A javasolt kezdő dózis – naponta egyszer 8 mg – alkalmazása után az erdafitinib átlagos (variációs együttható [CV%]) dinamikus egyensúlyi állapotbeli $C_{\max}$ -értéke 1399 ng/ml (50,8%), AUC_{τ} -értéke 29 268 ng×h/ml (59,9%), a minimális megfigyelt plazmakoncentráció ($C_{\min}$) pedig 936 ng/ml (64,9%) volt a daganatos betegeknél. Az erdafitinib-plazmakoncentrációk napi ingadozása alacsony volt: a naponkénti adagolás mellett dinamikus egyensúlyi állapotban a csúcskoncentráció és a minimális koncentráció aránya átlagosan (CV%) 1,47 (23%) volt.

Felszívódás

Egyetlen dózis szájon át történő bevétele után a plazma csúskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam ($t_{\max}$) 2,5 óra volt (tartomány: 2–6 óra) az egészséges önkénteseknél, és az orális abszorpció közel teljes.

Táplálék hatása

Az erdafitinib egészséges önkénteseknek éhgyomorra és magas zsírtartalmú étkezés közben történt alkalmazása nem eredményezte a $C_{\max}$ és az AUC klinikailag jelentős változását. Az átlagos AUC_{∞} 6%-kal, a $C_{\max}$ pedig 4%-kal csökkent, amikor az erdafitinibet magas zsírtartalmú étkezés közben adták. Az erdafitinibet étkezés közben adva a medián $t_{\max}$ megközelítőleg 1,5 órával nyúlt meg (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az erdafitinib átlagos látszólagos eloszlási térfogata a daganatos betegeknek 0,411 l/ttkg volt. Az erdafitinib 99,7%-a kötődött a humán plazmaproteinekhez, elsősorban az $\alpha 1$ savas glikoproteinekhez.

Biotranszformáció

Az erdafitinib eliminációjának fő útvonala a metabolizmus. Az erdafitinib emberben elsősorban a CYP2C9 és CYP3A4 által metabolizálódik, melynek során az *O*-demetilált fő metabolit képződik. A becslések szerint a CYP2C9 39%-ban, a CYP3A4 pedig 20%-ban járul hozzá az erdafitinib teljes clearance-éhez. A változatlan erdafitinib volt a fő speciesz a plazmában, és nem voltak jelen metabolitok a keringésben.

Elimináció

Az erdafitinib átlagos teljes, látszólagos clearance-e (CL/F) 0,362 l/óra volt a daganatos betegeknek. Az erdafitinib átlagos effektív felezési ideje 58,9 óra volt.

Egészséges önkénteseknél az izotóppal jelölt [^{14}C]-erdafitinib egyszeri, szájon át történő alkalmazást követően legfeljebb 16 nappal a dózis 69%-a volt visszanyerhető a székletből (14–21% változatlan erdafitinib formájában) és 19% a vizeletből (13% változatlan erdafitinib formájában).

Különleges betegcsoportok

Az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket az életkor (21–92 év), a nem, a rassz (fehér bőrű, hispán vagy ázsiai), a testtömeg (36–166 kg), az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás és az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás alapján.

Gyermekek és serdülők

Az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságait gyermekeknek és serdülőknek nem vizsgálták.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai analízis alapján nem észleltek az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban klinikailag jelentős különbségeket az egészséges veseműködésű (abszolút GFR-MDRD [abszolút glomerulusfiltrációs ráta, módosított étrend vesebetegségben] ≥ 90 ml/perc) és az enyhe (abszolút GFR-MDRD 60–89 ml/perc) és a közepesen súlyos vesekárosodásban (abszolút GFR-MDRD 30–59 ml/perc) szenvedő vizsgálati alanyok között. A súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyokkal (abszolút GFR-MDRD kevesebb mint 30 ml/perc) vagy a dialízist igénylő vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyokkal kapcsolatban a farmakokinetikai adatok hiánya miatt nem áll rendelkezésre információ ($n = 7$, 0,8%).

Májkárosodás

Az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságait korábban már meglévő, enyhe ($n = 8$, Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos ($n = 8$, Child–Pugh B stádium) májkárosodásban és normális májműködésű, egészséges kontroll résztvevőknél ($n = 8$) vizsgálták. A teljes AUC_{∞} 82% volt az enyhe és 61% a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő résztvevőknél, összehasonlítva a normális májműködésű résztvevőkével. A teljes $C_{\max}$ 83% volt az enyhe és 74% a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő résztvevőknél, összehasonlítva a normális májműködésű résztvevőkével. A szabad hatóanyag AUC_{∞} -értéke 95% volt az enyhe és 88% a közepesen súlyos májkárosodásban

szenvető résztvevőknél, összehasonlítva a normális májműködésű résztvevőkével. A szabad hatóanyag $C_{\max}$ -értéke 96% volt az enyhe és 105% a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő résztvevőknél, összehasonlítva a normális májműködésű résztvevőkével. Nem észleltek az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban klinikailag jelentős különbségeket az enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy a közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a normális májműködésű vizsgálati alanyokhoz képest. Az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságai a súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a korlátozott mennyiségű adat következtében nem ismertek.

Gyógyszerkölsönhatások

A P-gp-inhibitorok erdafitinibre gyakorolt hatása

Az erdafitinib egy P-gp-szubsztrát. A P-gp-inhibitorok várhatóan nem befolyásolják az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságait klinikailag jelentős mértékben.

A savcsökkentő szerek erdafitinibre gyakorolt hatása

Az erdafitinib oldékonysága az 1–7,4 pH tartományban megfelelő. A gyomor pH-ját növelő gyógyszerek (pl. antacidumok, H_2 -receptor-antagonisták vagy protonpumpagátlók) várhatóan nem befolyásolják az erdafitinib biohasznosulását.

A szevelamer erdafitinibre gyakorolt hatása

A szevelamert szedő betegeknek nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az erdafitinib farmakokinetikai tulajdonságaiban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Az erdafitinib mind patkányoknál, mind kutyáknál történt, ismételt dózisú adagolása utáni, fő toxikológiai eredmények az irreverzibilis FGFR-inhibitor erdafitinib farmakológiai aktivitásával függtek össze, beleértve az emelkedett szervetlen foszfor- és kalciumszinteket a plazmában, az ectopiás mineralizációt a különböző szervekben és szövetekben, a csontokban/porcokban kialakuló laesiókat, a javasolt klinikai dózis melletti humán expozíciónál alacsonyabb erdafitinib-expozíció mellett. Patkányoknál corneaatrophiát (a corneaepithelium elvékonyodása), valamint három hónapos kezelés után patkányoknál és kutyáknál könnymirigy-atrophiát, a szőr és a körmök elváltozásait és fogászati eltéréseket észleltek. Minden vizsgált dózisonál, a humán expozíciónál kisebb expozíciók mellett a foszfát-homeosztázis zavarait észlelték patkányoknál és kutyáknál.

A lágyszövet-mineralizációk (kutyáknál az aortameszesedés kivételével) és a porcok dysplasiája patkányoknál és kutyáknál, valamint az emlőmirigy-atrophia patkányoknál részben vagy egészben gyógyultak a 4 hetes, gyógyszermentes regenerációs időszak végén.

Az erdafitinib az intrinszc humán éter-à-go-go mutációhoz kapcsolódó gén (hERG) blokkolója, proarrhythmias hatású, ami altatott kutyáknál és tengerimalacoknál intravénás adagolást követően, valamint tudatuknál lévő kutyáknál *per os* adagolás után tartós repolarizációval (korrigált QT-távolság) járt. A mellékhatást még nem okozó dózisszint egy 2,4-szeres biztonságossági határt jelent a klinikai dinamikus egyensúlyi állapotú, szabad maximális plazmakoncentrációhoz ($C_{\max}$, u) képest, napi egyszeri, 9 mg-os dózis esetén.

Karcinogenitás és mutagenitás

Hosszan tartó állatkísérleteket nem végeztek az erdafitinib karcinogén potenciáljának értékelésére. A helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) standard genotoxicitási vizsgálatai az erdafitinibnél nem igazoltak genotoxicitást.

Reprodukciós toxicitás

Az erdafitinib patkányoknál teratogén és embriotoxikus volt, a humán expozíciónál alacsonyabb expozíciók mellett. A foetalis toxicitást a kéz/láb defektusok és néhány nagy eret, például az aortát érintő malformációk jellemezték (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Termékenység

Az erdafitinibbel nem végeztek célzott termékenységi vizsgálatokat állatokon. Ugyanakkor a 3 hónapos általános toxicitási vizsgálatban az erdafitinib patkányoknál a nőstény szaporítószervekre gyakorolt hatásokat mutatott (a sárgatestek necrosis), a maximális javasolt, napi egyszeri 9 mg-os dózis mellett betegeknél mért AUC-t megközelítő expozíció mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Balversa 3 mg filmdoboz

Tablettadoboz

kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát (E572)
mannit (E421)
meglumin
mikrokristályos cellulóz (E460)

Filmbevonat (Opadry amb II)

glicerín-monokaprilokaprinát (I. típus)
poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált
nátrium-lauril-szulfát
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

Balversa 4 mg filmdoboz

Tablettadoboz

kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát (E572)
mannit (E421)
meglumin
mikrokristályos cellulóz (E460)

Filmbevonat (Opadry amb II)

glicerín-monokaprilokaprinát (I. típus)
poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált
nátrium-lauril-szulfát
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Balversa 5 mg filmdoboz

Tablettadoboz

kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát (E572)
mannit (E421)
meglumin
mikrokristályos cellulóz (E460)

Filmbevonat (Opadry amb II)

glicerín-monokaprilokaprinát (I. típus)
poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált
nátrium-lauril-szulfát

talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tartály
4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tartály

HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály, PP (polipropilén) gyermekbiztonsági zárassal és indukciós forrasztással. Dobozonként egy tartályt tartalmaz, benne 28, 56 vagy 84 filmtablettával.

Balversa 3 mg filmtabletta

- Az 56 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 56 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.
- A 84 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 84 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

Balversa 4 mg filmtabletta

- A 28 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 28 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.
- Az 56 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 56 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

Balversa 5 mg filmtabletta

- A 28 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 28 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. augusztus 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ 3 mg (TARTÁLY)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Balversa 3 mg filmtabletta
erdafitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

balversa 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE 3 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Balversa 3 mg filmtabletta
erdafitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 tabletta
84 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 4 mg (TARTÁLY)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Balversa 4 mg filmtabletta
erdafitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

balversa 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE 4 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Balversa 4 mg filmtabletta
erdafitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 tabletta
56 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ 5 mg (TARTÁLY)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Balversa 5 mg filmtabletta
erdaftinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg erdaftinibet tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1841/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

balversa 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE 5 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Balversa 5 mg filmtabletta
erdafitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg erdafitinibet tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1841/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Balversa 3 mg filmdoboz
Balversa 4 mg filmdoboz
Balversa 5 mg filmdoboz
erdafitinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Balversa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Balversa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Balversa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Balversa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Balversa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Balversa egy daganattellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga az erdafitinib, ami a tirozinkináz-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Balversa-t felnőtteknél alkalmazzák olyan uroteliális karcinóma (a húgyhólyagban és a húgyútakban létrejövő rosszindulatú daganat) kezelésére, amely helyileg előrehaladott (a környezetére kiterjedt), és műtétilag nem távolítható el (nem reszekálható) vagy áttéteket ad (a szervezet más részeire is áttért).

Akkor alkalmazzák, amikor a rosszindulatú daganat:

- fibroblaszt növekedésifaktor-receptor 3 (angol betűszóval: *FGFR3*) nevű génje elváltozásokat tartalmaz, és
- súlyosbodik az immunterápia néven ismert kezelést követően.

A Balversa csak akkor alkalmazható, ha a daganatsejtek *FGFR3* génje eltéréseket tartalmaz. A kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa vizsgálni fogja, hogy Önnél van-e ilyen változás az *FGFR3* génben, hogy biztos legyen benne, hogy ez a gyógyszer megfelelő az Ön kezelésére.

A Balversa hatóanyaga az erdafitinib, ami úgy hat, hogy gátolja a szervezetben az FGFR-tirozin-kinázoknak nevezett fehérjéket. Ez segít lelassítani vagy leállítani azoknak a daganatsejteknek a növekedését, amelyek – az *FGFR3* génben bekövetkezett változások miatt – kóros FGFR3-receptorokat tartalmaznak.

2. Tudnivalók a Balversa szedése előtt

Ne szedje a Balversa-t, ha

- allergiás az erdafitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Balversa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Önnél emelkedett a vér foszfátszintje;
- Önnél látászavara vagy szemproblémái vannak;
- ha Ön terhes;
- ha Ön fogamzóképes nő (teherbe eshet).

Szem- (látás-) problémák

A Balversa fokozza Önnél a centrális szerózus retinopátia nevű betegség kockázatát (angol betűszóval: CSR; egy olyan állapot, amelyben folyadék halmozódik fel, és leválasztja a sárgafoltot – az ideghártya központi részét a szemfenéken –, és ez homályos vagy torzított látást idéz elő). A centrális szerózus retinopátia kockázata magasabb a 65 éves és idősebb embereknél.

- A Balversa-kezelés elkezdése előtt alapos szemészeti vizsgálatot fognak végezni Önnél – többek között olyan vizsgálatokat, melyekkel ellenőrzik a látását, az ideghártyát és a szem szerkezetét.
- Kezelőorvosa a kezelés első 4 hónapjában havonként, majd ezt követően 3 havonként végzett szemészeti vizsgálatokkal gondosan figyelemmel fogja kísérni szemeinek állapotát.
- Ha Ön látászavarra utaló bármilyen tünetet észlel, kezelőorvosa sürgős szemészeti vizsgálatot fog végezni.
- Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Önnél a centrális szerózus retinopátia bármilyen tünete jelentkezik, így a homályos látás vagy a perifériás látás romlása (a látótér szélén), sötét pont a látótér közepén, torzult kép a látótér közepén – ahol a vonalak görbének, elhajlottnak tűnnek –, illetve a tárgyak kisebbnek vagy távolabbinak tűnnek a valóságosnál, a színek fakónak látszanak, a látótérén lebegő homályok vagy foltok úsznak át, fényfelvillanások jelennek meg, vagy úgy érzi, mintha függönyön nézne keresztül. Lásd még az „A legfontosabb mellékhatások” részt a 4. pontban.
- Ha Ön a Balversa-kezelés alatt centrális szerózus retinopátiát észlel, lehet, hogy kezelőorvosának átmenetileg le kell állítania a kezelést. Végleg le fogják állítani a kezelést, ha a tünetek nem szűnnek meg 4 héten belül, vagy azok nagyon súlyosak.

A Balversa-kezelés alatt rendszeresen szemcseppet vagy szemgélrt kell alkalmaznia a szemszárazság megelőzésére és kezelésére.

Magas foszfátszint a vérben (hiperfoszfatémia)

A Balversa a vér foszfátszintjének emelkedését (hiperfoszfatémia) okozhatja. Ez a Balversa egy ismert mellékhatása, ami rendszerint a kezelés elkezdését követő első néhány héten belül fordul elő. Ez ásványi sók, például kalcium lerakódásához vezethet a lágyrészekben, továbbá bőrkalcinózishoz (kalciumlerakódás a bőrben, ami kemény csomókat okoz), valamint nem urémiás kalcinózishoz (egy ritka bőrbetegség, ami fájdalmas bőrfekélyeket okozhat a kalcium erekben történő lerakódása miatt).

- Kezelőorvosa a kezelés alatt ellenőrizni fogja a vére foszfátszintjét. Javasolhatja Önnél, hogy korlátozza a magas foszfáttartalmú ételek fogyasztását, és kerülje az olyan, egyéb gyógyszerek szedését, amelyek emelhetik az Ön foszfátszintjét.
- A Balversa szedése alatt nem javasolt a D-vitamin-pótlás, mivel az szintén hozzájárulhat a magas foszfátszint és kalciumszint kialakulásához.
- Ha a vérben a foszfátszint túlzottan megemelkedik, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy olyan gyógyszert szedjen, ami segít ezt helyreállítani.
- Ha a vérben magas foszfátszint alakul ki, előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a Balversa adagját, vagy teljesen le kell állítania a kezelést.

- Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi tünetek alakulnak ki, mert ezek a hiperfoszfátémia jelei lehetnek:
 - fájdalmas bőrelváltozások;
 - izomgörcsök;
 - zsibbadás vagy
 - bizsergés a száj körül.

Bőrbetegségek

A Balversa szedésekor viszketést, bőrszárazságot vagy bőrpírt, duzzanatot, bőrhámlást vagy nyomásérzékenységet észlelhet, főként a kezeken vagy a lábakon (kéz-láb szindróma). Folyamatosan ellenőrizze a bőrét, ne töltsön a szükségesnél több időt a napon és kerülje a szappan túlzott használatát és a kádban való fürdést. Önnel rendszeresen hidratáló készítményeket kell alkalmaznia, és kerülnie kell az illatosított termékeket.

Fényérzékenység

A Balversa szedésekor bőre érzékenyebbé válhat a napfényre. Ez bőrkárosodást okozhat. Elővigyázatosnak kell lennie, és óvintézkedéseket kell tennie, ha napon tartózkodik. A káros napsugárzás elleni óvintézkedések közé tartozhat a bőrét borító ruházat viselése és a naptej használata.

Körömbetegségek

A Balversa szedésekor Önnél is előfordulhat, hogy a körme elválik a körömágytól, fertőzés alakul ki a körme körüli bőr területén vagy a körmei elszíneződnek. Folyamatosan ellenőrizze, hogy a körmein nem alakulnak-e ki fertőzésre utaló jelek, és a körömbetegségek megelőzése érdekében ügyeljen a helyes kézhigiéniára, valamint alkalmazzon orvosi vény nélkül kapható körömerősítőket.

Nyálkahártya-betegségek

A Balversa szedésekor szájszárazságot és szájüregi fekélyeket észlelhet. A Balversa szedése alatt figyeljen a helyes szájhigiéniára, és kerülje a fűszeres vagy savas ételeket.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra való. Ennek az az oka, hogy korlátozott a tapasztalat a Balversa alkalmazásával ebben a korcsoportban. További információért lásd a 4. pontot.

Egyéb gyógyszerek és a Balversa

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Balversa és bizonyos egyéb gyógyszerek együttes szedése befolyásolhatja a Balversa hatását, és mellékhatásokat okozhat.

Az alábbi gyógyszerek a Balversa hatóanyagának vérben lévő mennyiségének csökkentésével csökkenthetik a Balversa hatásosságát:

- karbamazepin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák);
- rifampicin (a tuberkulózis [tbc, tüdőgümőkór] kezelésére alkalmazzák);
- fenitoin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák);
- közönséges orbáncfű (a depresszió kezelésére alkalmazzák).

Az alábbi gyógyszerek a Balversa hatóanyagának vérben lévő mennyiségének növelésével növelhetik a Balversa mellékhatásainak kockázatát:

- flukonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- pozakonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- vorikonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- mikonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- ceritinib (tüdődaganat kezelésére alkalmazzák);
- klaritromicin (fertőzések kezelésére alkalmazzák);

- telitromicin (fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- elvitegravir (a HIV kezelésére alkalmazzák);
- ritonavir (a HIV kezelésére alkalmazzák);
- paritaprevir (hepatitisz kezelésére alkalmazzák);
- szakvinavir (a HIV kezelésére alkalmazzák);
- nefazodon (a depresszió kezelésére alkalmazzák);
- nelfinavir (a HIV kezelésére alkalmazzák);
- tipranavir (a HIV kezelésére alkalmazzák);
- lopinavir (a HIV kezelésére alkalmazzák);
- amiodaron (szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák);
- piperin (étrendkiegészítőként alkalmazzák).

A Balversa más gyógyszerek hatóanyagának vérben lévő mennyiségének növelésével növelheti ezen gyógyszerek mellékhatásainak a kockázatát. Ezek közé tartoznak:

- midazolám (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák);
- hormonális fogamzásgátlók;
- kolchicin (a köszvény kezelésére alkalmazzák);
- digoxin (bizonyos szívritmuszavarok vagy szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák);
- dabigatrán (véralvadásgátlóként [vérhígító] alkalmazzák);
- apixabán (véralvadásgátlóként [vérhígító] alkalmazzák).

Az étel hatása a Balversa-ra

A Balversa szedésekor ne fogyasszon grépfrútot vagy sevillei (keserű) narancsot, sem gyümölcs, sem gyümölcslé, sem pedig olyan táplálékkiegészítő formájában, ami tartalmazhatja ezeket. Ennek az az oka, hogy ezek növelhetik a Balversa hatóanyagának mennyiségét az Ön vérében.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése **előtt** beszéljen kezelőorvosával.

Információ nőknek

- Terhesség
 - A Balversa károsíthatja a magzatot.
 - Nem szabad Balversa-t szednie a terhesség alatt, kivéve, ha a kezelőorvosa azt mondta Önnnek.
 - A Balversa-kezelés alatt és a Balversa utolsó adagjának bevétele után 1 hónapig nem szabad teherbe esnie.
 - Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Ön teherbe esik.
- Terhességi teszt
 - Kezelőorvosa arra fogja kérni Önt, hogy végezzen el egy terhességi tesztet, mielőtt elkezdi a Balversa-kezelést.
- Fogamzásgátlás
 - A Balversa csökkentheti egyes fogamzásgátló módszerek hatásosságát. Beszéljen kezelőorvosával a Balversa szedése során alkalmazott megfelelő fogamzásgátlásról. A fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Balversa-kezelés alatt, és legalább 1 hónapig a kezelést követően.
- Szoptatás
 - Ne szoptasson a Balversa-kezelés alatt és a gyógyszer utolsó adagjának bevétele után 1 hónapig.

Információk férfiaknak

A férfiaknak hatékony fogamzásgátlást (óvszert) kell alkalmazniuk a Balversa-kezelés alatt, és 1 hónapig az utolsó adag bevétele után. Emellett, Önnek tilos spermát adnia vagy tároltatnia a kezelés alatt és 1 hónapig az utolsó adag bevétele után.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Balversa-t szedő betegeknél szemproblémákról számoltak be. Ha Önnek a látását érintő problémái vannak, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg a látása nem jön rendbe.

A Balversa nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Balversa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

Kezelőorvosa kiszámolja az Ön adagját, és azt, hogy milyen gyakran kell szednie ezt a gyógyszert.

- A Balversa javasolt kezdő adagja 8 mg, amit naponta egyszer, szájon át kell bevenni.
 - Lehet, hogy ennek az adagnak az eléréséhez egy 5 mg-os tablettát és egy 3 mg-os tablettát, vagy két 4 mg-os tablettát kell bevennie.

A Balversa körülbelül 2 hétig tartó szedése után kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni. Ezt azért teszi, hogy ellenőrizze a vérében a foszfátszintet.

- Ennek a vérvizsgálatnak az eredménye alapján, és attól függően, hogy észlel-e mellékhatásokat, vagy sem, kezelőorvosa napi 9 mg-ra emelheti az adagját.

A kezelőorvosa dönthet úgy is, hogy csökkenti az adagot, ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek, mint például fekélyek a szájüregben, bőrpír, duzzanat, bőrhámlás vagy nyomásérzékenység – főként a kezeken vagy a lábakon –, a köröm leválása a körömágyról, magas foszfátszint a vérben.

A gyógyszer szedése

- A Balversa tablettákat egészben nyelje le.
- Beveheti ezt a gyógyszert étkezés közben vagy attól függetlenül is.
- Próbálja meg a gyógyszert minden nap ugyanabban az időben bevenni. Ez segíteni fog Önnek emlékezni a gyógyszer bevitelére.
- Ha hányna, ne vegyen be további tablettá(ka)t. A következő adagot másnap, a szokásos időben vegye be.

Ha az előírtnál több Balversa-t vett be

Ha túl sok Balversa-t vett be, hívja kezelőorvosát vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette bevenni a Balversa-t

- Ha kihagyott egy adagot, amilyen hamar csak lehet, vegye be még ugyanazon a napon. A következő napon a Balversa szokásos adagját vegye be.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Balversa szedését

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legfontosabb mellékhatások

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Centrális szerózus retinopátia (**nagyon gyakori**: 10-ből több mint 1 beteget érinthet)

Az alábbi tünetek a centrális szerózus retinopátia jelei lehetnek:

- homályos látás vagy csökkent perifériás látás (a látótér szélén);
- sötét pont a látótér közepén;
- torzult kép a látótér közepén, ahol a vonalak görbének, elhajlottak tűnnek;
- a tárgyak kisebbnek vagy távolabbinak tűnése a valósághoz képest;
- a színek fakónak tűnése;
- a látótérben lebegő homályok vagy foltok megjelenése, fényfelvillanások megjelenése, vagy olyan érzés, mintha függönyön nézne keresztül.

Hiperfoszfatémia (**nagyon gyakori**: 10-ből több mint 1 beteget érinthet)

Az alábbi tünet a hiperfoszfatémia jele lehet:

- magas foszfátszint a vérben.

Körömbetegségek (**nagyon gyakori**: 10-ből több mint 1 beteget érinthet)

Az alábbi tünetek a körömbetegségek jelei lehetnek:

- a köröm leválása a körömágyról (onikolízis);
- fertőzött bőr a köröm körül (paroníhia);
- körömképződési zavar;
- körömszíneződés.

Bőrbetegségek (**nagyon gyakori**: 10-ből több mint 1 beteget érinthet)

Az alábbi tünetek a bőrbetegségek jelei lehetnek:

- bőrpír, duzzanat, bőrhámlás vagy nyomásérzékenység, főként a kezeken vagy a lábakon (kéz-láb szindróma);
- hajhullás (alopécia);
- bőrszárazság.

Nyálkahártya-betegségek (**nagyon gyakori**: 10-ből több mint 1 beteget érinthet)

Az alábbi tünetek a nyálkahártya-betegségek jelei lehetnek:

- fekélyek a szájüregben (szájnyálkahártya-gyulladás, sztomatitisz);
- szájszárazság.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a centrális szerózus retinopátia, a hiperfoszfatémia, a körömbetegségek, a bőrbetegségek vagy a nyálkahártya-betegségek előbbi jelei közül bármelyiket észleli!

Ha szemproblémái vagy látásproblémái vannak, előfordulhat, hogy kezelőorvosa azt kéri Öntől, hogy hagyja abba a Balversa szedését, vagy elküldi Önt szakorvosi vizsgálatra.

Egyéb mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés;
- csökkent étvágy;
- az ízérzés megváltozása, melynek hatására az ételt fémes ízűnek, savanyúnak vagy keserűnek érzi (diszgeúzia);
- fogyás;

- székrekedés;
- hányinger;
- hányás;
- hasi fájdalom;
- szemszárazság;
- gyengeségérzés, kifejezett fáradtság;
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia);
- emelkedett kreatininszint a vérben;
- a glutamát-piruvát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben (emelkedett GPT-szint);
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben (emelkedett GOT-szint);
- a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység);
- orrvérzések (episztaxis).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalom a köröm területén;
- a köröm vagy a körmök bordázottsága vagy töredezése;
- súlyos bőrszárazság;
- repedezett, megvastagodott vagy hámló bőr;
- viszketés vagy viszkető bőrkiütés (ekcéma);
- kóros növedék vagy jelenség a bőrön;
- bőrkiütés;
- száraz vagy gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás);
- fekélyek vagy gyulladás a szem elülső részén (a szaruhártyán);
- a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog);
- vörös és duzzadt szemhéjak;
- vízenyős szemek;
- magas kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- orrnyálkahártya-szárazság;
- emésztési zavar (diszpepszia);
- a veseműködés hirtelen kialakuló csökkenése;
- a mellékpajzsmirigy-hormon (parathormon, PTH) emelkedett szintje (hiperparatireózis);
- veseelégtelenség;
- vesebetegségek (vesekárosodás);
- májkárosodás (hepatikus citolízis);
- kóros májműködés;
- magas bilirubinszint a vérben.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérzés a köröm alatt;
- kellemetlen érzés vagy fájdalom a köröm területén;
- bőrreakció;
- a bőr elvékonyodása;
- a tenyerek vörössége;
- nyálkahártya-szárazság (beleértve az orr, a szájüreg, a szem és a hüvely nyálkahártyáját is);
- kalcium lerakódása az erekben, ami vérrögök, bőrfekélyek és súlyos fertőzések kialakulásához vezethet.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A Balversa felgyorsult növekedést vagy szabálytalan csípőízület-növekedést, illetve -károsodást okozhat 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél. Ha Ön vagy gyermeke fájdalmat érez a csípőben vagy a térdben, vagy megmagyarázhatatlan okból sántít, beszéljen kezelőorvosával.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Balversa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy úgy látja, hogy korábban már fel lett nyitva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Balversa?

- A készítmény hatóanyaga az erdafitinib.
- Minden filmtabletta 3 mg vagy 4 mg vagy 5 mg erdafitinibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát (E572), mannit (E421), megumin és mikrokristályos cellulóz (E460).
 - Filmbevonat (Opadry amb II): glicerín-monokaprilokaprinát (I. típus), poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált, nátrium-lauril-szulfát, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) (csak a 4 mg-os és 5 mg-os tablettákban), fekete vas-oxid (E172) (csak az 5 mg-os tablettákban).

Milyen a Balversa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Balversa 3 mg filmtabletta sárga, kerek, mindkét oldalán domború tablettát, egyik oldalán „3”, a másik oldalán „EF” mélynyomású jelzéssel.

A Balversa 4 mg filmtabletta narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború tablettát, egyik oldalán „4”, a másik oldalán „EF” mélynyomású jelzéssel.

A Balversa 5 mg filmtabletta barna, kerek, mindkét oldalán domború tablettát, egyik oldalán „5”, a másik oldalán „EF” mélynyomású jelzéssel.

A Balversa filmtabletta gyermekbiztonsági zárással ellátott tartályban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Tartály:

A tabletták gyermekbiztonsági zárással ellátott, műanyag tartályban kerülnek forgalomba. Tartályonként 28, 56 vagy 84 filmtablettát tartalmaz. Dobozonként egy tartályt tartalmaz.

Balversa 3 mg filmtabletta

- Az 56 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 56 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.
- A 84 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 84 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

Balversa 4 mg filmtabletta

- A 28 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 28 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.
- Az 56 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 56 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

Balversa 5 mg filmtabletta

- A 28 filmtablettát tartalmazó doboz egy darab, 28 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.