

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Balversa 3 mg compresse rivestite con film

Balversa 4 mg compresse rivestite con film

Balversa 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Balversa 3 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di erdafitinib.

Balversa 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di erdafitinib.

Balversa 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di erdafitinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese da 3 mg

Compressa rivestita con film di colore giallo, rotonda, biconvessa, di 7,6 mm di diametro, con impresso "3" su un lato; e "EF" sull'altro lato.

Comprese da 4 mg

Compressa rivestita con film di colore arancione, rotonda, biconvessa, di 8,1 mm di diametro, con impresso "4" su un lato; e "EF" sull'altro lato.

Comprese da 5 mg

Compressa rivestita con film di colore marrone, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso "5" su un lato; e "EF" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Balversa in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale (UC) non resecabile o metastatico, portatori di alterazioni genetiche suscettibili di FGFR3, che abbiano precedentemente ricevuto almeno una linea di terapia con un inibitore di PD-1 o PD-L1 per malattia non resecabile o metastatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Balversa deve essere avviato e monitorato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Prima di prescrivere Balversa, il medico deve ricevere conferma della presenza di una o più alterazioni genetiche suscettibili del gene FGFR3 (vedere paragrafo 5.1) valutata tramite dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) con marchio CE e corrispondente destinazione d'uso. Se non è disponibile un IVD con marchio CE, deve essere utilizzato un test alternativo validato.

Posologia

La dose iniziale raccomandata di Balversa è di 8 mg per via orale una volta al giorno. È necessario mantenere questa dose e valutare il livello sierico di fosfato da 14 a 21 giorni dopo l'avvio del trattamento. Aumentare la dose a 9 mg una volta al giorno in presenza di un livello sierico di fosfato < 9,0 mg/dL (<2,91 mmol/L), e se non si osserva alcuna tossicità correlata al farmaco. Seguire le modifiche della dose pertinenti di cui alla Tabella 2 se il livello di fosfato è 9,0 mg/dL o più alto. Dopo il Giorno 21, non deve essere usato il livello sierico di fosfato per orientare una decisione di titolazione verso l'alto.

In caso di vomito, in qualsiasi momento dopo l'assunzione di Balversa, la dose successiva deve essere assunta il giorno dopo.

Durata del trattamento

Il trattamento deve proseguire fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Mancata assunzione di una dose

Se una dose di Balversa viene dimenticata, questa va assunta il prima possibile. Il normale schema posologico giornaliero deve essere ripreso il giorno successivo. Non devono essere assunte compresse in più per compensare la dimenticanza della dose.

Riduzione della dose e gestione delle reazioni avverse

Per lo schema di riduzione della dose raccomandata, consultare le Tabelle da 1 a 5.

Tabella 1. Schema di riduzione della dose di Balversa

Dose	1 ^a riduzione della dose	2 ^a riduzione della dose	3 ^a riduzione della dose	4 ^a riduzione della dose	5 ^a riduzione della dose
9 mg → (per es., tre compresse da 3 mg)	8 mg (per es., due compresse da 4 mg)	6 mg (due compresse da 3 mg)	5 mg (una compressa da 5 mg)	4 mg (una compressa da 4 mg)	Interrompere il trattamento
8 mg → (per es., due compresse da 4 mg)	6 mg (due compresse da 3 mg)	5 mg (una compressa da 5 mg)	4 mg (una compressa da 4 mg)	Interrompere il trattamento	

Gestione dell'iperfosfatemia

L'iperfosfatemia è un effetto farmacodinamico atteso e transitorio degli inibitori di FGFR (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). Le concentrazioni di fosfato devono essere valutate prima della somministrazione della prima dose, ed in seguito monitorate mensilmente. In presenza di concentrazioni elevate di fosfato in pazienti trattati con Balversa, devono essere seguite le linee guida per la modifica della dose riportate nella Tabella 2. Se persistono concentrazioni elevate di fosfato, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un legante del fosfato non contenente calcio (per es., sevelamer carbonato) secondo necessità (vedere Tabella 2).

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandate in base alle concentrazioni sieriche di fosfato associate all'uso di Balversa dopo l'aumento della dose

Concentrazione sierica di fosfato	Gestione di Balversa
Per concentrazioni di fosfato $\geq 5,5$ mg/dL (1,75 mmol/L), limitare l'assunzione di fosfato a 600-800 mg/giorno.	
< 6,99 mg/dL (< 2,24 mmol/L)	Continuare Balversa alla dose attuale.
7,00-8,99 mg/dL (2,25-2,90 mmol/L)	Continuare il trattamento con Balversa. Iniziare il legante del fosfato, da assumere a stomaco pieno fino al raggiungimento di un livello di fosfato < 7,00 mg/dL. Attuare una riduzione della dose in presenza di costanti livelli sierici di fosfato $\geq 7,00$ mg/dL per un periodo di 2 mesi o in presenza di ulteriori eventi avversi o disturbi elettrolitici legati a iperfosfatemia prolungata.
9,00-10,00 mg/dL (2,91-3,20 mmol/L)	Sospendere il trattamento con Balversa finché il livello sierico di fosfato non ritorna a valori < 7,00 mg/dL (si raccomandano dosaggi settimanali). Iniziare il legante del fosfato, da assumere a stomaco pieno fino al ritorno del livello sierico di fosfato a valori < 7,00 mg/dL. Riprendere il trattamento allo stesso livello di dose (vedere Tabella 1). Attuare una riduzione della dose in presenza di costanti livelli sierici di fosfato $\geq 9,00$ mg/dL per un periodo di 1 mese o in presenza di ulteriori eventi avversi o disturbi elettrolitici legati a iperfosfatemia prolungata.
> 10,00 mg/dL (> 3,20 mmol/L)	Sospendere il trattamento con Balversa finché il livello sierico di fosfato non ritorna a valori < 7,00 mg/dL (si raccomandano dosaggi settimanali). Riprendere il trattamento al primo livello di dose ridotta (vedere Tabella 1). In presenza di costanti livelli sierici di fosfato $\geq 10,00$ mg/dL per > 2 settimane, interrompere definitivamente Balversa. Gestione medica dei sintomi come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.4).
Alterazione significativa rispetto alla funzione renale basale o ipocalcemia di grado 3 dovuta a iperfosfatemia.	Interrompere definitivamente Balversa. Gestione medica come clinicamente appropriato.

Gestione delle patologie dell'occhio

Il trattamento con Balversa deve essere interrotto o modificato in funzione della tossicità correlata a erdafitinib come descritto nella Tabella 3.

Tabella 3. Linee guida per la gestione delle patologie dell'occhio associate all'uso di Balversa

Classificazione della severità	Gestione della dose di Balversa
Grado 1 Assenza di sintomi o sintomi lievi; solo osservazioni cliniche o diagnostiche, oppure test della griglia di Amsler anormale.	Inviare il paziente a visita oftalmologica (VO) specialistica. Se non è possibile eseguire una VO entro 7 giorni, sospendere Balversa finché il paziente non può essere sottoposto a VO. Se la VO non rileva alcuna evidenza di tossicità oculare, proseguire Balversa alla stessa dose. In caso di cheratite o anomalia retinica (per es., RSC ^a) diagnosticata alla VO, sospendere Balversa fino alla risoluzione. Se reversibile in 4 settimane dalla VO, riprendere alla dose immediatamente inferiore. Al riavvio di Balversa, monitorare per eventuali recidive ogni 1-2 settimane per un mese, ed inseguito come clinicamente appropriato. In assenza di recidiva, valutare un nuovo incremento della dose.
Grado 2 Severità moderata; limitazione delle attività strumentali della vita quotidiana appropriate per l'età (ADL).	Sospendere immediatamente Balversa e inviare a VO. Se non vi è evidenza di tossicità oculare, alla risoluzione riprendere la terapia con erdafitinib al livello di dosaggio immediatamente inferiore. Se risolta (risoluzione completa o stabilizzazione e assenza di sintomi) entro 4 settimane dalla VO, riprendere Balversa al livello di dose immediatamente inferiore. Alla ripresa di Balversa, monitorare per eventuali recidive ogni 1-2 settimane per un mese, ed in seguito come clinicamente appropriato.
Grado 3 Quadro severo o clinicamente significativo, ma non immediatamente pericoloso per la vista; limitazione delle ADL di cura di sé.	Sospendere immediatamente Balversa e inviare a VO. Se risolto (risoluzione completa o stabilizzazione e assenza di sintomi) entro 4 settimane, è possibile riavviare Balversa a 2 livelli di dose inferiori. Al riavvio di Balversa, monitorare per eventuali recidive ogni 1-2 settimane per un mese, ed in seguito come clinicamente appropriato. Valutare l'interruzione definitiva di Balversa in caso di recidiva.
Grado 4 Conseguenze pericolose per la vista; cecità (20/200 o peggiore).	Interrompere definitivamente Balversa. Monitorare fino a risoluzione completa o stabilizzazione.

^a RSC: retinopatia sierosa centrale, vedere paragrafo 4.4.

Alterazioni ungueali, cutanee e mucose

In associazione a Balversa sono state osservate alterazioni a carico delle unghie, della cute e delle mucose. Il trattamento con Balversa deve essere interrotto o modificato in funzione della tossicità correlata a erdafitinib come descritto nella Tabella 4.

Tabella 4. Modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse ungueali, cutanee e mucose associate all'uso di Balversa

Severità della reazione avversa	Balversa
Alterazione ungueale	Gestione della dose di Balversa
Grado 1	Continuare Balversa alla dose attuale.
Grado 2	Sospendere Balversa e rivalutare dopo 1-2 settimane. Se si tratta del primo episodio e il quadro si risolve a un grado ≤ 1 o al grado basale entro 2 settimane, riavviare alla stessa dose. In caso di evento ricorrente o che richiede > 2 settimane per risolversi a un grado ≤ 1 o al grado basale, riavviare alla dose immediatamente inferiore.

Grado 3	Sospendere Balversa e rivalutare dopo 1-2 settimane. In caso di risoluzione a un grado ≤ 1 o al grado basale, riavviare alla dose immediatamente inferiore.
Grado 4	Interrompere Balversa.
Cute secca e tossicità cutanea	
Grado 1	Continuare Balversa alla dose attuale.
Grado 2	Continuare Balversa alla dose attuale.
Grado 3	Sospendere Balversa (per un massimo di 28 giorni) e rivalutare settimanalmente il quadro clinico. In caso di risoluzione a un grado ≤ 1 o al grado basale, riavviare alla dose immediatamente inferiore.
Grado 4	Interrompere Balversa.
Mucosite orale	
Grado 1	Continuare Balversa alla dose attuale.
Grado 2	Sospendere Balversa in presenza di altre reazioni avverse di grado 2 correlate a erdafitinib verificatesi in concomitanza. Sospendere Balversa se il paziente era già in terapia per la gestione dei sintomi da più di una settimana. Se Balversa è stato sospeso, rivalutare dopo 1-2 settimane. Se si tratta del primo episodio di tossicità e il quadro si risolve a un grado ≤ 1 o al grado basale entro 2 settimane, riprendere alla stessa dose. In caso di evento ricorrente o che richiede > 2 settimane per risolversi a un grado ≤ 1 o al grado basale, riprendere alla dose immediatamente inferiore.
Grado 3	Sospendere Balversa e rivalutare il quadro clinico dopo 1-2 settimane. In caso di risoluzione a un grado ≤ 1 o al grado basale, riprendere alla dose immediatamente inferiore.
Grado 4	Interrompere Balversa.
Bocca secca	
Grado 1	Continuare Balversa alla dose attuale.
Grado 2	Continuare Balversa alla dose attuale.
Grado 3	Sospendere Balversa (per un massimo di 28 giorni) e rivalutare settimanalmente il quadro clinico. In caso di risoluzione a un grado ≤ 1 o al grado basale, riprendere alla dose immediatamente inferiore.

Tabella 5. Modifiche della dose raccomandate per altre reazioni avverse associate all'uso di Balversa

Altre reazioni avverse^a	
Grado 3	Sospendere Balversa fino alla risoluzione della tossicità al grado 1 o basale; a seguire, è possibile riprendere Balversa alla dose immediatamente inferiore.
Grado 4	Interrompere definitivamente.

^a Aggiustamento della dose valutato in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE v5.0).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In base alle analisi di farmacocinetica (PK) della popolazione, non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi all'uso di Balversa in pazienti con compromissione renale severa. In questi pazienti, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Vi sono pochi dati disponibili sull'uso di Balversa in pazienti con compromissione epatica severa. In questi pazienti, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non si ritengono necessari specifici adeguamenti della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di erdafitinib nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma uroteliale.

Modo di somministrazione

Balversa è per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere, con o senza cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

Il consumo di pompelmo o arance di Siviglia durante l'assunzione di Balversa deve essere evitato a causa della forte inibizione di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Patologie dell'occhio

Prima di iniziare il trattamento con Balversa, deve essere eseguita una visita oftalmologica basale comprensiva di test della griglia di Amsler, fundoscopia, test dell'acuità visiva e, se disponibile, tomografia a coerenza ottica (OCT).

Balversa può causare patologie dell'occhio, tra cui retinopatia sierosa centrale (RSC) (un termine raggruppato che comprende il distacco dell'epitelio pigmentato della retina [DEP] con conseguente difetto del campo visivo [vedere paragrafi 4.7 e 4.8]). L'incidenza complessiva di retinopatia sierosa centrale è risultata maggiore nei pazienti di età ≥ 65 anni (33,3%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (28,8%). Eventi di DEP sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti di età ≥ 65 anni (6,3%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (2,1%). Si raccomanda un attento monitoraggio clinico nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nonché nei pazienti con patologie mediche dell'occhio clinicamente significative, per esempio disturbi retinici, tra cui, a titolo esemplificativo, retinopatia sierosa centrale, degenerazione maculare/retinica, retinopatia diabetica e pregresso distacco retinico (vedere paragrafo 4.8).

Il 16,7% dei pazienti ha manifestato sintomi di occhio secco durante il trattamento con Balversa, di grado 3 o 4 nello 0,3% dei casi (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti devono essere sottoposti a profilassi o trattamento dell'occhio secco con demulcenti oculari (per esempio sostituti lacrimali artificiali, gel o unguenti oculari idratanti o lubrificanti) almeno ogni 2 ore durante le ore di veglia. L'occhio secco severo correlato al trattamento deve essere valutato da un oftalmologo.

Eseguire visite oftalmologiche comprensive di test della griglia di Amsler ogni mese durante i primi 4 mesi di trattamento, e successivamente ogni 3 mesi, nonché su base urgente in qualsiasi momento dovessero manifestarsi sintomi visivi (vedere paragrafo 4.2). Se si osservano anomalie, seguire le linee guida di gestione riportate nella Tabella 3. La visita oftalmologica deve includere la valutazione dell'acuità visiva, l'esame con lampada a fessura, la fondoscopia e la tomografia a coerenza ottica. I pazienti che hanno ricominciato il trattamento con Balversa dopo un evento avverso oculare devono essere sottoposti a uno stretto monitoraggio, inclusi esami clinici oftalmologici.

Balversa deve essere sospeso all'insorgenza di un quadro di RSC e interrotto definitivamente in caso di mancata risoluzione entro 4 settimane o se è di severità di grado 4. Per le reazioni avverse oculari, seguire le linee guida per la modifica della dose (vedere paragrafo 4.2, Gestione delle patologie dell'occhio).

Iperfosfatemia

Balversa può causare iperfosfatemia. L'iperfosfatemia prolungata può provocare mineralizzazione dei tessuti molli, calcinosi cutanea, calcifilassi non uremica, ipocalcemia, anemia, iperparatiroidismo secondario, crampi muscolari, attività convulsiva, prolungamento dell'intervallo QT e aritmie. L'iperfosfatemia è stata segnalata precocemente durante il trattamento con Balversa, con la maggior parte degli eventi osservati entro i primi 3-4 mesi ed eventi di grado 3 osservati entro il primo mese.

Monitorare l'iperfosfatemia per tutta la durata del trattamento. L'apporto dietetico di fosfato (600-800 mg al giorno) deve essere limitato e l'uso concomitante di agenti che possano aumentare i livelli sierici di fosfato deve essere evitato per livelli sierici di fosfato $\geq 5,5$ mg/dL (vedere paragrafo 4.2). Non è raccomandata l'integrazione con vitamina D nei pazienti in terapia con erdafitinib, in quanto potrebbe contribuire all'aumento dei livelli sierici di fosfato e calcio.

In presenza di un livello sierico di fosfato superiore a 7,0 mg/dL, valutare l'aggiunta di un legante del fosfato orale fino al ritorno a valori $< 7,0$ mg/dL. Valutare la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione definitiva di Balversa in base a durata e severità dell'iperfosfatemia secondo le indicazioni riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Uso con prodotti noti per prolungare l'intervallo QT

Si raccomanda cautela nella somministrazione di Balversa con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali in grado di indurre torsioni di punta come i medicinali antiritmici di classe IA (per es. chinidina, disopiramide) o classe III (per es. amiodarone, sotalolo, ibutilide), antibiotici macrolidi, SSRI (per es. citalopram, escitalopram), metadone, moxifloxacina e antipsicotici (per es. aloperidolo e tioridazina).

Ipofosfatemia

Durante il trattamento con Balversa può verificarsi ipofosfatemia. Il livello sierico di fosfato deve essere monitorato durante il trattamento con erdafitinib e le eventuali interruzioni. Se il livello sierico di fosfato scende sotto la norma, la terapia per la riduzione dei fosfati e le restrizioni alimentari relative ai fosfati (se presenti) devono essere sospese. L'ipofosfatemia severa può manifestarsi con confusione, crisi convulsive, reperti neurologici focali, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, debolezza muscolare, rabdomiolisi e anemia emolitica. Per le modifiche della dose vedere il paragrafo 4.2. Le reazioni di ipofosfatemia sono state di Grado 3-4 nell'1,0% dei pazienti.

Patologie delle unghie

Patologie delle unghie incluse onicolisi, alterazione del colore delle unghie e paronichia possono verificarsi molto comunemente con il trattamento con Balversa (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità ungueali. I pazienti devono essere informati sul trattamento preventivo incluse buone pratiche igieniche, rinforzanti per unghie acquistabili senza prescrizione medica, secondo necessità, e monitoraggio dei segni di infezione. Il trattamento con Balversa deve essere interrotto o modificato sulla base delle tossicità associate a erdafitinib, come descritto nella Tabella 4.

Patologie della cute

Patologie della cute tra cui cute secca, eritrodisestesia palmo-plantare (*Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome*, PPES), alopecia e prurito possono verificarsi molto comunemente con il trattamento con Balversa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati e ricevere cure di supporto come evitare l'esposizione non necessaria alla luce del sole e l'uso eccessivo di sapone e bagni. I pazienti devono usare regolarmente idratanti ed evitare prodotti profumati. Il trattamento con Balversa deve essere interrotto o modificato sulla base delle tossicità associate a erdafitinib, come descritto nella Tabella 4.

Reazioni di fotosensibilità

A causa del potenziale rischio di reazioni di fototossicità associate al trattamento con Balversa, è necessario prestare attenzione all'esposizione al sole, indossando indumenti protettivi e/o utilizzando creme solari.

Patologie delle mucose

Stomatite e bocca secca possono verificarsi molto comunemente con il trattamento con Balversa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi a un medico in caso di peggioramento dei sintomi. I pazienti devono essere monitorati e ricevere cure di supporto tra cui una buona igiene orale, risciacqui orali con bicarbonato 3-4 volte al giorno secondo necessità ed evitare alimenti piccanti e/o acidi. Il trattamento con Balversa deve essere interrotto o modificato sulla base delle tossicità associate a erdafitinib, come descritto nella Tabella 4.

Test di laboratorio

Nei pazienti trattati con Balversa sono stati segnalati aumenti della creatinina, iponatremia, aumenti delle transaminasi e anemia (vedere paragrafo 4.8). Emocromo ed ematochimica completi devono essere eseguiti regolarmente durante il trattamento con Balversa per monitorare questi cambiamenti.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

In base al meccanismo d'azione e ai risultati degli studi sulla riproduzione animale, erdafitinib è embriotossico e teratogeno (vedere paragrafo 5.3). Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere istruite ad adottare misure contraccettive altamente efficaci prima e durante il trattamento, nonché per 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6). Ai pazienti di sesso maschile deve essere raccomandato di usare misure contraccettive efficaci (per es., preservativo) e astenersi dalla donazione di sperma o dalla sua conservazione durante il trattamento e per 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa (vedere paragrafo 4.6).

Prima di iniziare il trattamento con Balversa, si raccomanda che le donne in età fertile eseguano un test di gravidanza ad alta sensibilità.

Combinazione con inibitori forti o moderati di CYP2C9 o CYP3A4

L'uso concomitante di Balversa con inibitori moderati di CYP2C9 o forti di CYP3A4 richiede un adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.5).

Combinazione con induttori forti o moderati di CYP3A4

L'uso concomitante di Balversa con induttori potenti di CYP3A4 non è raccomandato. L'uso concomitante di Balversa con induttori moderati di CYP3A4 richiede un adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.5).

Combinazione con contraccettivi ormonali

La somministrazione concomitante di Balversa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere istruite ad adottare misure contraccettive alternative non influenzate dall'assunzione di induttori enzimatici (per es., dispositivo intrauterino non ormonale) oppure un contraccettivo non ormonale aggiuntivo (per es., preservativo) durante il trattamento e fino a 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su Balversa

Inibitori moderati di CYP2C9 o forti di CYP3A4

La co-somministrazione con un inibitore moderato di CYP2C9 o forte di CYP3A4 aumenta l'esposizione a erdafitinib e può portare a un aggravamento della tossicità correlata al farmaco. I rapporti medi (intervallo di confidenza [IC] al 90%) di concentrazione massima (C_{max}) e area sotto la curva (AUC_{∞}) per erdafitinib sono risultati pari rispettivamente al 121% (99,9; 147) e 148% (120; 182) in caso di co-somministrazione con fluconazolo, un inibitore moderato di CYP2C9 e CYP3A4, rispetto a erdafitinib da solo. La C_{max} di erdafitinib era del 105% (IC al 90%: 86,7; 127) e l' AUC_{∞} del 134% (IC 90%: 109; 164) quando è stato somministrato con itraconazolo, un inibitore forte di CYP3A4 e inibitore di P-gp, rispetto a erdafitinib da solo. Considerare agenti alternativi con un potenziale di inibizione enzimatica minimo o nullo. Se Balversa viene co-somministrato con un inibitore moderato di CYP2C9 o forte di CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, fluconazolo, miconazolo, ceritinib, claritromicina, telitromicina, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodone, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarone, piperina), ridurre la dose di Balversa alla dose immediatamente inferiore in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2). Se l'inibitore moderato di CYP2C9 o potente di CYP3A4 viene interrotto, la dose di Balversa può essere adeguata secondo tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

Il consumo di pompelmo o arance di Siviglia durante l'assunzione di Balversa deve essere evitato a causa della forte inibizione di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Induttori forti o moderati di CYP3A4

La co-somministrazione con carbamazepina, un induttore potente di CYP3A4 e debole di CYP2C9, comporta una diminuzione dell'esposizione a erdafitinib. I rapporti medi di C_{max} e AUC_{∞} per erdafitinib sono risultati rispettivamente del 65,4% (IC al 90%: 60,8; 70,5) e del 37,7% (IC al 90%: 35,4; 40,2) in caso di co-somministrazione con carbamazepina rispetto a erdafitinib da solo. Evitare la co-somministrazione di Balversa con induttori potenti di CYP3A4 (come apalutamide, enzalutamide, lumacaftor, ivosidenib, mitotane, rifapentina, rifampicina, carbamazepina, fenitoina e iperico). Se Balversa viene co-somministrato con un induttore moderato di CYP3A4 (come dabrafenib, bosentan, cenobamato, elagolix, efavirenz, etravirina, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, fenobarbital, primidone, repotrectinib, rifabutina, sotorasib, telotristat etile), la dose deve essere aumentata con cautela di 1-2 mg e aggiustata gradualmente ogni due-tre settimane in base al monitoraggio clinico delle reazioni avverse, senza superare i 9 mg. Se l'induttore moderato di CYP3A4 viene interrotto, la dose di Balversa può essere aggiustata secondo tollerabilità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Effetto di Balversa su altri medicinali

Substrati delle isoforme principali di CYP (compresi i contraccettivi ormonali)

I rapporti medi di C_{max} e AUC_{∞} per midazolam (un substrato sensibile di CYP3A4) sono risultati rispettivamente dell'86,3% (IC al 90%: 73,5; 101) e dell'82,1% (IC al 90%: 70,8; 95,2) in caso di co-somministrazione con erdafitinib rispetto a midazolam da solo. Erdafitinib non ha un effetto clinicamente significativo sulla PK di midazolam. Tuttavia, non si può escludere che l'induzione di CYP3A4 dopo la somministrazione di Balversa in monoterapia o in concomitanza con altri induttori di CYP3A4 possa ridurre l'efficacia della contraccettazione ormonale.

Le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere istruite ad adottare misure contraccettive alternative non influenzate dall'assunzione di induttori enzimatici (per es., dispositivo intrauterino non ormonale) oppure un contraccettivo non ormonale aggiuntivo (per es., preservativo) durante il trattamento e fino a 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa (vedere paragrafo 4.4).

Substrati della glicoproteina P (P-gp)

Erdafitinib è un inibitore di P-gp. La somministrazione concomitante di Balversa con substrati di P-gp può aumentare la loro esposizione sistemica. Per ridurre al minimo il potenziale di interazioni, i substrati orali di P-gp con indice terapeutico ristretto (come colchicina, digossina, dabigatran e apixaban) devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo erdafitinib.

Substrati del trasportatore di cationi organici 2 (OCT2)

I rapporti medi di C_{max} e AUC_{∞} per metformina (un substrato sensibile di OCT2) sono risultati rispettivamente del 109% (IC al 90%: 90,3; 131) e del 114% (IC al 90%: 93,2; 139), nella somministrazione concomitante con erdafitinib rispetto a metformina da sola. Erdafitinib non ha un effetto clinicamente significativo sulla PK di metformina.

Medicinali che possono alterare i livelli sierici di fosfato

Nei pazienti in terapia con Balversa, è necessario evitare l'uso di medicinali che possano alterare i livelli sierici di fosfato fino alla valutazione dei livelli sierici di fosfato prevista a 14-21 giorni dopo l'avvio del trattamento, a causa del potenziale impatto sulle decisioni relative alla titolazione verso l'alto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

In base al meccanismo d'azione e ai risultati degli studi sulla riproduzione animale, erdafitinib può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere istruite ad adottare misure contraccettive altamente efficaci prima e durante il trattamento, nonché per 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa. I pazienti di sesso maschile devono essere avvertiti di usare misure contraccettive efficaci (per es., preservativo) e astenersi dalla donazione di sperma o dalla sua conservazione durante il trattamento e per 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa.

La somministrazione concomitante di Balversa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere istruite ad adottare misure contraccettive alternative non influenzate dall'assunzione di induttori enzimatici (per es., dispositivo intrauterino non ormonale) oppure un contraccettivo non ormonale aggiuntivo (per es., preservativo) durante il trattamento e per 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa (vedere paragrafo 4.5).

Test di gravidanza

Prima di avviare il trattamento con Balversa, si raccomanda che le donne in età fertile eseguano un test di gravidanza ad alta sensibilità.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di erdafitinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base al meccanismo d'azione di erdafitinib e ai risultati degli studi sulla riproduzione animale, Balversa non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con erdafitinib.

Se Balversa viene usato durante la gravidanza, o in caso di gravidanza avviata durante il trattamento con Balversa, informare la paziente del potenziale pericolo per il feto e consigliarla in merito alle opzioni cliniche e terapeutiche a sua disposizione. Alle pazienti deve essere raccomandato di contattare il proprio medico in caso di gravidanza o sospetta gravidanza durante il trattamento con Balversa e fino a 1 mese dopo.

Allattamento

I dati relativi alla presenza di erdafitinib nel latte materno o agli effetti di erdafitinib sul lattante o sulla produzione di latte non esistono.

Il rischio per il lattante non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa.

Fertilità

I dati relativi all'impatto di erdafitinib sulla fertilità negli esseri umani non sono disponibili. Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale specificamente dedicati a erdafitinib (vedere paragrafo 5.3). In base alla valutazione preliminare della fertilità negli studi generali sugli animali (vedere paragrafo 5.3) e alla farmacologia di erdafitinib, non si può escludere una compromissione della fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Balversa altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In associazione agli inibitori di FGFR e al trattamento con Balversa sono state osservate patologie dell'occhio come retinopatia sierosa centrale o cheratite. Si raccomanda che il paziente con sintomi visivi correlati al trattamento non guidi veicoli o usi macchinari fino alla risoluzione dell'effetto (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state iperfosfatemia (78,5%), diarrea (55,5%), stomatite (52,8%), bocca secca (39,9%), appetito ridotto (31,7%), cute secca (28,0%), retinopatia sierosa centrale (28,0%), anemia (28,2%), stipsi (27,3%), disgeusia (26,3%), eritrodisestesia palmo-plantare (EPP) (25,5%), alopecia (23,2%), astenia (23,0%), alanina aminotransferasi aumentata (21,7%), onicolisi (21,7%), stanchezza (20,3%), nausea (18,6%), peso diminuito (18,4%), aspartato aminotransferasi aumentato (18,0%), occhio secco (16,7%), alterazione del colore delle unghie (15,9%), vomito (13,8%), creatinina ematica aumentata (13,8%), iponatremia (13,4%), paronichia (12,5%), distrofia ungueale (11,9%), onicomadesi (11,5%), epistassi (10,6%), patologia delle unghie (10,2%) e dolore addominale (10,0%).

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) di grado 3 o superiore più comuni sono state stomatite (10,6%), iponatremia (8,8%), eritrodisestesia palmo-plantare (7,9%), onicolisi (4,8%), diarrea (4,0%), iperfosfatemia (2,9%), appetito ridotto (2,5%) e distrofia ungueale (2,5%). TEAE correlati di Grado 3 o 4 (47,6% vs 43,5%) ed eventi avversi gravi correlati (14,6% vs. 10,5%) sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai pazienti < 65 anni.

Il 59,7% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse che hanno portato a una riduzione della dose. Stomatite (15,4%), eritrodisestesia palmo-plantare (9,6%), onicolisi (7,3%) e iperfosfatemia (5,2%) sono state gli eventi avversi più comuni che hanno portato a una riduzione della dose.

Il 19,4% dei pazienti ha sviluppato reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento. Distacco dell'epitelio pigmentato della retina (1,7%) e stomatite (1,5%) sono stati gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza si basa sui dati aggregati di 479 pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato non resecabile o metastatico trattati con Balversa nell'ambito di studi clinici. I pazienti sono stati trattati con Balversa alla dose iniziale di 8/9 mg per via orale una volta al giorno. La durata mediana del trattamento è stata pari a 4,8 mesi (intervallo 0,1-43,4 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate nella Tabella 6 di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6. Reazioni avverse riportate negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie endocrine	comune	iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	iperfosfatemia, iponatremia, appetito ridotto
	comune	ipercalcemia, ipofosfatemia
Patologie del sistema nervoso	molto comune	disgeusia
Patologie dell'occhio	molto comune	retinopatia sierosa centrale ^a , occhio secco
	comune	cheratite ulcerativa, cheratite, congiuntivite, xeroftalmia, cataratta, blefarite, lacrimazione aumentata
Patologie vascolari	non comune	calcificazione vascolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	epistassi
	comune	secchezza nasale
Patologie gastrointestinali	molto comune	diarrea, stomatite ^b , bocca secca, stipsi, nausea, vomito, dolore addominale
	comune	dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	paronichia, onicolisi, onicomadesi, distrofia ungueale, patologia delle unghie, alterazione del colore delle unghie, eritrodisestesia palmo-plantare, alopecia, cute secca
	comune	onicalgia, onicoclasì, striature ungueali, screpolature della pelle, prurito, esfoliazione cutanea, xeroderma, ipercheratosi, lesione cutanea, eczema, eruzione cutanea
	non comune	sanguinamento del letto ungueale, fastidio ungueale, atrofia cutanea, eritema palmare, tossicità cutanea
Patologie renali e urinarie	comune	lesione renale acuta, compromissione renale, insufficienza renale
Patologie epatobiliari	comune	citolisi epatica, funzione epatica anormale, iperbilirubinemia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	astenia, stanchezza
	non comune	secchezza della mucosa
Patologie del sistema emolinfopoietico	molto comune	anemia
Esami diagnostici	molto comune	peso diminuito, creatinina ematica aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata

^a La retinopatia sierosa centrale include distacco retinico, distacco vitreale, edema retinico, retinopatia, corioretinopatia, distacco dell'epitelio pigmentato della retina, distacco dell'epitelio pigmentato retinico maculare, distacco maculare, distacco sieroso della retina, fluido subretinico, ispessimento retinico, corioretinite, retinopatia sierosa, maculopatia, effusione coroideale, visione offuscata, compromissione della visione, acuità visiva ridotta.

^b La stomatite include ulcerazione della bocca.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Retinopatia sierosa centrale (RSC)

Reazioni avverse di RSC sono state segnalate nel 31,5% dei pazienti, con un tempo mediano al primo episodio di un evento di qualsiasi grado pari a 51 giorni (vedere paragrafo 4.4). Gli eventi più comunemente riportati sono stati visione offuscata, corioretinopatia, distacco dell'epitelio pigmentato della retina (EPR), acuità visiva ridotta, compromissione della visione, distacco retinico, retinopatia e fluido subretinico. Il 2,7% dei pazienti ha manifestato RSC di grado 3 o 4. La maggior parte degli eventi di retinopatia sierosa centrale si è verificata entro i primi 90 giorni di trattamento. Al momento del cut-off dei dati, la RSC si era risolta nel 43,0% dei pazienti. Nei pazienti con RSC, l'11,3% ha

interrotto la dose, e il 14,6% ha ridotto la dose. Il 3,3% dei pazienti ha interrotto Balversa a causa di: distacco dell'EPR (1,7%), corioretinopatia (0,6%), acuità visiva ridotta (0,6%), maculopatia (0,4%), visione offuscata (0,2%), compromissione della visione (0,2%), distacco retinico (0,2%) e fluido subretinico (0,2%).

Altre patologie dell'occhio

Patologie dell'occhio (diverse dalla retinopatia sierosa centrale) sono state segnalate nel 36,3% dei pazienti. Gli eventi più comunemente riportati sono stati occhio secco (16,7%), congiuntivite (9,8%) e lacrimazione aumentata (9,2%). La dose è stata ridotta nel 4,8% dei pazienti con eventi ed interrotta nel 6,7%. L'1,3% ha interrotto erdafitinib a causa di patologie dell'occhio. Il tempo mediano al primo episodio di patologie dell'occhio è stato pari a 53 giorni (vedere paragrafo 4.4).

Patologie ungueali

Patologie ungueali sono stati segnalati nel 62,6% dei pazienti. Gli eventi più comunemente riportati sono stati onicolisi (21,7%), alterazione del colore delle unghie (15,9%), paronichia (12,5%), distrofia ungueale (11,9%) e onicomadesi (11,5%). L'incidenza di patologie ungueali è aumentata dopo il primo mese di esposizione. Il tempo mediano all'insorgenza di patologie ungueali di qualsiasi grado è stato di 63 giorni.

Patologie della cute

Patologie della cute sono state segnalate nel 54,5% dei pazienti. Gli eventi più comunemente riportati sono stati cute secca (28%) ed eritrodisestesia palmo-plantare (25,5%). Il tempo mediano all'insorgenza di patologie della cute di qualsiasi grado è stato di 47 giorni.

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali sono state segnalate nell'83,9% dei pazienti. Gli eventi più comunemente riportati sono stati diarrea (55,5%), stomatite (52,8%) e bocca secca (39,9%). Il tempo mediano all'insorgenza di patologie gastrointestinali di qualsiasi grado è stato di 15 giorni.

Iperfosfatemia e mineralizzazione dei tessuti molli

Erdafitinib può causare iperfosfatemia. L'aumento delle concentrazioni di fosfato è un effetto farmacodinamico atteso e transitorio (vedere paragrafo 5.1). L'iperfosfatemia è stata segnalata come evento avverso nel 78,5% dei pazienti trattati con Balversa. L'iperfosfatemia è stata segnalata precocemente durante il trattamento con erdafitinib, con eventi di grado 1-2 a insorgenza generalmente entro i primi 3 o 4 mesi ed eventi di grado 3 osservati entro il primo mese. Il tempo mediano all'insorgenza di eventi di iperfosfatemia di qualsiasi grado è stato di 16 giorni. Eventi di calcificazione vascolare sono stati osservati nello 0,2% dei pazienti trattati con Balversa (vedere paragrafo 4.2). Ipercalcemia e iperparatiroidismo sono stati osservati rispettivamente nel 6,1% e 2,9% dei pazienti trattati con Balversa (vedere paragrafo 4.2, Tabella 2).

Ipofosfatemia

Erdafitinib può causare ipofosfatemia. L'ipofosfatemia si è verificata nel 5,6% dei pazienti. Le reazioni di ipofosfatemia sono state di Grado 3-4 nel 1,0% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di eventi di Grado 3 è stato di 140 giorni. Nessun evento è stato grave, né ha portato alla sospensione o alla riduzione della dose. L'interruzione della dose si è verificata nello 0,2% dei pazienti.

Risultati di laboratorio anomali

Risultati di laboratorio anomali (oltre all'iperfosfatemia, che è descritta separatamente) si sono verificati nel 53,4% dei pazienti. Le anomalie di laboratorio più frequentemente segnalate sono state anemia [28,2% - 135 pazienti; tempo mediano all'insorgenza di 44 giorni, nel 38,5% (52/135) si è risolta], alanina aminotransferasi aumentata [21,7% - 104 pazienti; tempo mediano all'insorgenza di 41 giorni; nel 75% (78/104) si è risolta], aspartato aminotransferasi aumentata [18% - 86 pazienti; tempo mediano all'insorgenza di 37 giorni; nel 73,3% (63/86) si è risolta], creatinina ematica aumentata [14,2% - 68 pazienti; tempo mediano all'insorgenza di 57 giorni; nel 44,1% (30/68) si è risolta] e iponatremia [13,4% - 64 pazienti; tempo mediano all'insorgenza di 55 giorni; nel 51,6% (33/64) si è risolta].

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico noto per il sovradosaggio di Balversa. In caso di sovradosaggio, interrompere Balversa e adottare misure di supporto generali fino all'attenuazione o risoluzione della tossicità clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01EN01

Meccanismo d'azione

Erdaftinib è un inibitore delle tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita pan-fibroblastico (FGFR).

Effetti farmacodinamici

Fosfato sierico

Erdaftinib aumenta la concentrazione sierica di fosfato, un effetto secondario dell'inibizione di FGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Efficacia clinica

L'efficacia di Balversa è stata valutata nella Coorte 1 dello studio BLC3001, uno studio di Fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico, volto a valutare la sopravvivenza globale (OS) associata a erdaftinib rispetto a chemioterapia (docetaxel o vinflunina) in pazienti portatori di alterazioni selezionate di FGFR, affetti da tumore uroteliale avanzato (non resecabile o metastatico) e in progressione dopo 1 o 2 trattamenti precedenti, almeno 1 dei quali con anti-PD-(L)-1, un inibitore del recettore 1 di morte programmata (PD-1) o del ligando 1 di morte programmata (PD-L1), utilizzato nel trattamento localmente avanzato non resecabile o metastatico. Si considera che i pazienti sottoposti a chemioterapia o immunoterapia neoadiuvante o adiuvante con progressione della malattia entro 12 mesi dall'ultima dose hanno ricevuto una terapia sistemica per malattia metastatica. Erano esclusi dallo studio pazienti con malattia cardiovascolare non controllata entro i 3 mesi precedenti o con prolungamento del QTc di grado 2 o superiore (≥ 481 ms) e compromissione della guarigione delle ferite, nonché pazienti con retinopatia sierosa centrale o distacco dell'epitelio pigmentato retinico di qualsiasi grado.

I dati principali di efficacia si basano su 266 pazienti precedentemente trattati con agenti anti-PD-(L)-1 e randomizzati a erdaftinib (8 mg, con aumento individualizzato della dose a 9 mg in presenza di livelli sierici di fosfato $< 9,0$ mg/dL e laddove non fosse osservata alcuna tossicità correlata al farmaco) rispetto a chemioterapia (docetaxel 75 mg/m² una volta ogni 3 settimane o vinflunina 320 mg/m² una volta ogni 3 settimane).

Per essere eleggibili allo studio, i pazienti dovevano presentare almeno 1 delle seguenti fusioni di FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; oppure 1 delle seguenti mutazioni geniche di FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. L'eleggibilità molecolare è stata accertata utilizzando i risultati del test di FGFR eseguito a livello centrale (74,6%) o locale (25,4%). Presso il laboratorio centrale, i campioni tumorali sono stati analizzati per la presenza di alterazioni genetiche di FGFR utilizzando il kit RT-PCR FGFR RGQ Qiagen Therascreen. I test

storici locali su campioni di tumore o di sangue si basavano su test di sequenziamento di nuova generazione (NGS) eseguiti localmente. Nel numero limitato di pazienti arruolati sulla base di test locali e che disponevano di campioni tumorali da poter sottoporre a test di conferma, è stata osservata una concordanza del 75,6% con i risultati dell'analisi eseguita centralmente.

Nella coorte dello studio, il 99,2% dei pazienti presentava alterazioni genetiche di FGFR (2 pazienti non presentavano alterazioni di FGFR; l'80,8% dei pazienti presentava mutazioni di FGFR3, il 16,5% fusioni di FGFR3 e l'1,9% sia mutazioni che fusioni di FGFR3). In nessuno dei pazienti di questa coorte dello studio sono state osservate alterazioni di FGFR2. Per tumore che presenta alterazioni genetiche suscettibili di FGFR3 si intende un tumore con almeno 1 delle seguenti fusioni di FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; oppure 1 delle seguenti mutazioni geniche di FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Tutti i pazienti della coorte dello studio con alterazioni di FGFR presentavano almeno 1 alterazione di FGFR3. FGFR3-S249C era l'alterazione più rappresentata (46,6%), seguita dalla fusione FGFR3-Y373C (16,9%) e FGFR3-TACC3 (9,8%).

Le caratteristiche demografiche erano ben bilanciate tra i gruppi di trattamento con erdafitinib e chemioterapia. L'età mediana allo screening dell'intera popolazione dello studio era 67 anni (intervallo: 32-86 anni). La maggior parte dei pazienti aveva 65 anni o più: il 19,9% tra i 65 e i 69 anni; il 19,9% tra i 70 e i 74 anni; il 21,1% 75 anni o più. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (71,4%), bianca (54,1%) e di origine europea (60,9%).

Tutti i pazienti presentavano carcinoma a cellule transizionali; in una piccola percentuale (5,3%) di pazienti erano osservabili componenti minori (complessivamente < 50%) a istologia variante. La sede del tumore primario era il tratto superiore nel 33,5% dei pazienti e il tratto inferiore nel 66,5%. Al basale, i pazienti presentavano punteggi ECOG pari a 0 (42,9%), 1 (47,7%) o 2 (9,4%).

Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 1 linea precedente di terapia antitumorale che doveva aver incluso un anti-PD-(L)-1. Le terapie anti-PD-(L)-1 più frequentemente ricevute consistevano in pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) e atezolizumab (19,5%). Non era richiesto un precedente trattamento con chemioterapia; tuttavia, la maggior parte dei pazienti (89,1%) aveva ricevuto almeno una linea precedente di chemioterapia. Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto una chemioterapia a base di platino (89,7% nel gruppo con erdafitinib, 85,4% nel gruppo della chemioterapia): più frequentemente cisplatino (55,9% nel gruppo con erdafitinib, 45,4% nel gruppo della chemioterapia), seguito da carboplatino (27,2% nel gruppo con erdafitinib, 31,5% nel gruppo della chemioterapia).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale. La risposta radiologica veniva valutata dagli sperimentatori secondo RECIST (Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1), con prosecuzione delle valutazioni fino a progressione della malattia, tossicità intollerabile, revoca del consenso o decisione dello sperimentatore di interrompere il trattamento oppure fine dello studio, a seconda di quale evento si verificava per primo. Gli endpoint di efficacia secondari includevano la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS), il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) e la durata della risposta.

Il trattamento con erdafitinib ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS nei pazienti trattati con erdafitinib, con un prolungamento dell'OS rispetto al trattamento con chemioterapia (OS mediana di 12,1 rispetto a 7,8 mesi) (vedere Tabella 7).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7. Riepilogo dei risultati di efficacia relativi alla Coorte 1 dello studio BLC3001

	Erdafitinib (N = 136)	Chemioterapia (N = 130)
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
p-Value	0,0050	

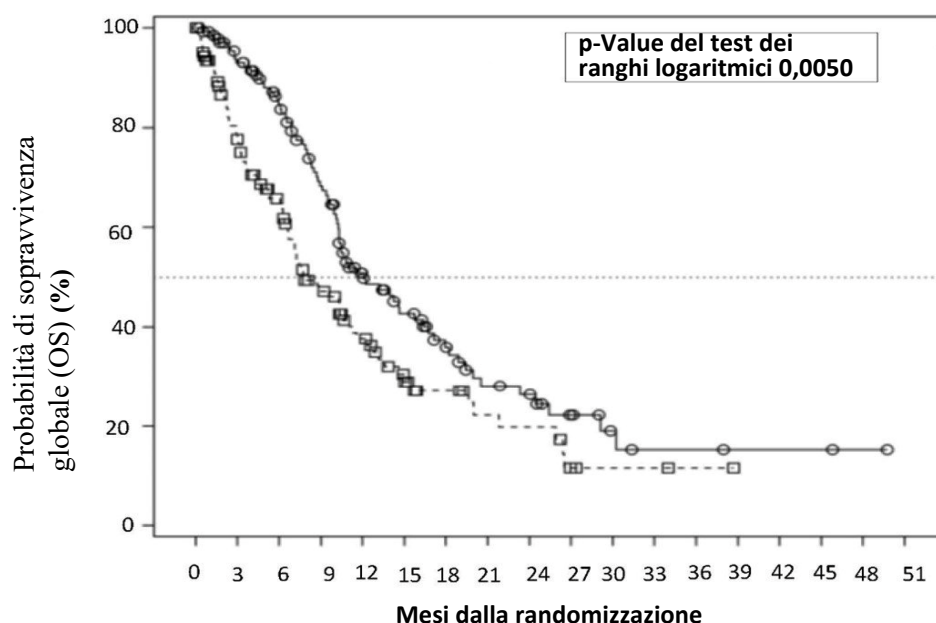
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Numero di eventi (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
p-Value	0,0002	
Tasso di risposta obiettiva (ORR), confermato		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Durata della risposta (DoR), secondo la valutazione dello sperimentatore, confermata		
Mediana, mesi (IC al 95%)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Tutti i p-Value indicati sono bilaterali.

^a Vengono forniti intervalli di confidenza ripetuti.

La curva di Kaplan-Meier dell'OS per i due bracci di trattamento è presentata nella Figura 1.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale - Analisi non stratificata (Coorte 1 dello studio BLC3001)



Soggetti a rischio

Erdafitinib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Chemioterapia	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0
	<div>—●— Erdafitinib ---□--- Chemioterapia</div>																	

Pazienti anziani

Nello studio clinico di Balversa il 60,9% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni (il 39,8% aveva un'età compresa tra 65 e 75 anni, il 21,1% ≥75 anni). Non è stata osservata nessuna differenza complessiva di efficacia tra pazienti anziani e pazienti adulti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con erdafitinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma uroteliale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione singola e ripetuta una volta al giorno, l'esposizione a erdafitinib (concentrazione plasmatica massima [C_{max}] osservata e area sotto la curva [AUC] concentrazione plasmatica-tempo) è aumentata in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dose 0,5-12 mg. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 2 settimane con la somministrazione una volta al giorno e il rapporto di accumulo medio è risultato 4 volte superiore in pazienti con tumore. Dopo somministrazione di 8 mg una volta al giorno, la dose iniziale di erdafitinib proposta, i valori medi (coefficiente di variazione [CV%]) allo stato stazionario di C_{max} , AUC_{τ} e concentrazione plasmatica minima (C_{min}) osservata sono stati pari a 1 399 ng/mL (50,8%), 29 268 ng.h/mL (59,9%) e 936 ng/mL (64,9%) in pazienti con tumore. Sono state osservate basse fluttuazioni giornaliere nelle concentrazioni plasmatiche di erdafitinib, con un rapporto medio picco-valle (CV%) di 1,47 (23%) allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose singola, il tempo mediano al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (t_{max}) è risultato pari a 2,5 ore (intervallo: 2-6 ore) in volontari sani, con un assorbimento orale quasi completo.

Effetto del cibo

La somministrazione di erdafitinib a volontari sani in condizioni di digiuno e con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha comportato variazioni clinicamente significative nei valori di C_{max} e AUC. Quando erdafitinib è stato co-somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi, l' AUC_{∞} e la C_{max} medie sono diminuite rispettivamente del 6% e 14%. L'assunzione di cibo ha ritardato il tempo mediano al raggiungimento del t_{max} di circa 1,5 ore (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente medio di erdafitinib in pazienti con tumore è risultato pari a 0,411 L/kg. Erdafitinib si è legato per il 99,7% alle proteine plasmatiche umane, preferenzialmente alla α 1-glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Il metabolismo costituisce la principale via di eliminazione di erdafitinib. Negli esseri umani erdafitinib viene metabolizzato principalmente dai citocromi CYP2C9 e CYP3A4, a formare il metabolita maggiore O-demetilato. Si stima che il contributo di CYP2C9 e CYP3A4 alla clearance totale di erdafitinib sia pari rispettivamente al 39% e 20%. Erdafitinib immodificato era la frazione principale del farmaco presente nel plasma, non sono stati rilevati metaboliti circolanti.

Eliminazione

La clearance apparente (CL/F) totale media di erdafitinib è risultata pari a 0,362 L/h in pazienti con tumore, con un'emivita effettiva media di 58,9 ore.

Fino ad un massimo di 16 giorni dopo una singola somministrazione orale di erdafitinib radiomarcato con [^{14}C] in volontari sani, il 69% della dose è stato ritrovato nelle feci (14-21% sotto forma di erdafitinib immodificato) e il 19% nelle urine (13% sotto forma di erdafitinib immodificato).

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di erdafitinib in base a età (21-92 anni), sesso, etnia (caucasica, ispanica o asiatica), peso corporeo (36-166 kg), compromissione renale lieve o moderata e compromissione epatica lieve o moderata.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di erdafitinib nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

Compromissione renale

In base all'analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di erdafitinib tra soggetti con funzionalità renale normale (valore assoluto di GFR-MDRD [velocità di filtrazione glomerulare assoluta calcolata con la formula della modifica della dieta nella malattia renale] ≥ 90 mL/min) e soggetti con compromissione renale lieve (valore assoluto di GFR-MDRD 60-89 mL/min) e moderata (valore assoluto di GFR-MDRD 30-59 mL/min). A causa della scarsità dei dati di PK ($n = 7$; 0,8%), non sono disponibili informazioni per i soggetti con compromissione renale severa (valore assoluto di GFR-MDRD inferiore a 30 mL/min) o compromissione renale con necessità di dialisi.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di erdafitinib è stata esaminata in partecipanti con compromissione epatica preesistente lieve ($n = 8$) o moderata ($n = 8$) (rispettivamente classe Child-Pugh A e B) e in partecipanti sani di controllo con funzionalità epatica normale ($n = 8$). L' AUC_{∞} totale è stata rispettivamente dell'82% e del 61% nei partecipanti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. La C_{max} totale è stata rispettivamente dell'83% e del 74% nei partecipanti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. L' AUC_{∞} libera è stata rispettivamente del 95% e dell'88% nei partecipanti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. La C_{max} libera è stata rispettivamente del 96% e del 105% nei partecipanti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di erdafitinib tra soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B) e soggetti con funzionalità epatica normale. A causa della quantità limitata di dati disponibili, la farmacocinetica di erdafitinib in soggetti con compromissione epatica severa non è nota.

Interazioni farmacologiche

Effetto degli inibitori di P-gp su erdafitinib

Erdafitinib è un substrato di P-gp. Non si prevede che gli inibitori di P-gp influiscano sulla PK di erdafitinib in maniera clinicamente rilevante.

Effetto degli agenti riducenti l'acidità su erdafitinib

Erdafitinib presenta una solubilità adeguata nell'intervallo di pH compreso tra 1 e 7,4. Non si prevede che gli agenti riducenti l'acidità (per es., antiacidi, antagonisti dei recettori H_2 o inibitori della pompa protonica) influiscano sulla biodisponibilità di erdafitinib.

Effetto di sevelamer su erdafitinib

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di erdafitinib in pazienti in terapia con sevelamer.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

I principali risultati tossicologici ottenuti dopo somministrazione di dosi ripetute di erdafitinib a ratti e cani erano correlati all'attività farmacologica di erdafitinib come inibitore irreversibile di FGFR e comprendevano aumento del fosforo inorganico e del calcio nel plasma, mineralizzazione ectopica in vari organi e tessuti, lesioni ossee/cartilaginee a esposizioni a erdafitinib inferiori all'esposizione umana alla dose clinica raccomandata. Dopo 3 mesi di trattamento, sono state osservate atrofia corneale (assottigliamento dell'epitelio corneale) nei ratti e atrofia delle ghiandole lacrimali, alterazioni del pelo e delle unghie nonché alterazioni dentali in ratti e cani. Disturbi dell'omeostasi del fosfato sono stati osservati in ratti e cani a esposizioni inferiori alle esposizioni umane a tutte le dosi studiate.

La mineralizzazione dei tessuti molli (fatto salvo per la mineralizzazione dell'aorta nei cani) e la condrodisplasia nei ratti e nei cani e l'atrofia della ghiandola mammaria nei ratti sono andate incontro a risoluzione parziale o completa in un periodo di 4 settimane senza farmaco.

Erdafitinib è un bloccante intrinseco del gene umano ether-a-go-go-related (hERG) con un effetto proaritmico che si è tradotto in un prolungamento della ripolarizzazione (intervallo QT corretto) dopo somministrazione endovenosa nel cane e nella cavia anestetizzati e dopo somministrazione orale nel cane cosciente. Il livello di assenza di effetti rappresenta un margine di sicurezza di 2,4 rispetto alla massima concentrazione plasmatica libera allo stato stazionario clinico ($C_{max, u}$) per una dose di 9 mg una volta al giorno.

Cancerogenicità e mutagenicità

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di erdafitinib. Erdafitinib è stato giudicato non genotossico nel pannello standard dei test di genotossicità previsti dalla buona pratica di laboratorio (GLP).

Tossicologia riproduttiva

Erdafitinib è risultato teratogeno ed embriotossico nei ratti a esposizioni inferiori a quelle umane. La tossicità fetale è risultata caratterizzata da difetti delle mani/dei piedi e malformazioni di alcuni vasi sanguigni maggiori, come l'aorta (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale specificamente dedicati a erdafitinib. Tuttavia, nello studio di tossicità generale di 3 mesi, erdafitinib ha mostrato effetti sugli organi riproduttivi femminili (necrosi dei corpi lutei) dei ratti a un'esposizione che approssima l'AUC nei pazienti trattati alla dose massima raccomandata di 9 mg una volta al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Balversa 3 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato (E572)
Mannitolo (E421)
Meglumina
Cellulosa microcristallina (E460)

Film di rivestimento (Opadry amb II)

Glicerolo mono caprilocaprato tipo I
Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Sodio lauril solfato
Talco
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Balversa 4 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato (E572)
Mannitolo (E421)
Meglumina
Cellulosa microcristallina (E460)

Film di rivestimento (Opadry amb II)
Glicerolo mono caprilocaprato tipo I
Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Sodio lauril solfato
Talco
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Balversa 5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato (E572)
Mannitolo (E421)
Meglumina
Cellulosa microcristallina (E460)

Film di rivestimento (Opadry amb II)
Glicerolo mono caprilocaprato tipo I
Polivinil alcol parzialmente idrolizzato
Sodio lauril solfato
Talco
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconi

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone in HDPE (polietilene ad alta densità) con chiusura in PP (polipropilene) a prova di bambino e sigillo a induzione. Ogni scatola contiene un flacone con 28, 56 o 84 compresse rivestite con film.

Compressa da 3 mg:

- ogni scatola da 56 compresse rivestite con film contiene un flacone da 56 compresse
- ogni scatola da 84 compresse rivestite con film contiene un flacone da 84 compresse.

Compressa da 4 mg:

- ogni scatola da 28 compresse rivestite con film contiene un flacone da 28 compresse
- ogni scatola da 56 compresse rivestite con film contiene un flacone da 56 compresse.

Compressa da 5 mg:

- ogni scatola da 28 compresse rivestite con film contiene un flacone da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA 3 mg (FLACONE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Balversa 3 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di erdafitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingerire le compresse intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1841/003 56 compresse rivestite con film
EU/1/24/1841/004 84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

balversa 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE 3 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Balversa 3 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 3 mg di erdafitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse
84 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingerire le compresse intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA 4 mg (FLACONE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Balversa 4 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di erdafitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingerire le compresse intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1841/008 28 compresse rivestite con film
EU/1/24/1841/009 56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

balversa 4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE 4 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Balversa 4 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 4 mg di erdafitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse
56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingerire la(e) compressa(e) intera(e).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA 5 mg (FLACONE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Balversa 5 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di erdafitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingerire la compressa intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/24/1841/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

balversa 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Balversa 5 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di erdafitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingerire la compressa intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/24/1841/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Balversa 3 mg compresse rivestite con film
Balversa 4 mg compresse rivestite con film
Balversa 5 mg compresse rivestite con film
erdafitinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Balversa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Balversa
3. Come prendere Balversa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Balversa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Balversa e a cosa serve

Balversa è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo “erdafitinib”. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati “inibitori delle tirosin-chinasi”.

Balversa è usato negli adulti per il trattamento del carcinoma uroteliale (tumore della vescica e del tratto urinario) localmente avanzato (diffuso nell'area vicina) e non resecabile (cioè non può essere rimosso chirurgicamente) o metastatico (cioè diffuso ad altre parti del corpo).

Viene usato se il tumore:

- presenta alterazioni del gene “recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3” (FGFR3), e
- è peggiorato dopo il trattamento chiamato immunoterapia.

Balversa deve essere usato solo se le cellule tumorali presentano modifiche del gene FGFR3. Prima di avviare il trattamento, il medico effettuerà un test per verificare se lei presenta tali modifiche del gene FGFR3, così da assicurarsi che questo medicinale sia adatto a lei.

Il principio attivo in Balversa, erdafitinib, agisce bloccando le proteine nell'organismo chiamate tirosin-chinasi di FGFR. Ciò aiuta a rallentare o fermare la crescita delle cellule tumorali che hanno recettori FGFR3 anomali con conseguente modifiche nel gene FGFR3.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Balversa

Non prenda Balversa se

- è allergico a erdafitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Balversa se:

- ha livelli aumentati di fosfato nel sangue
- ha problemi agli occhi o alla vista
- è in gravidanza
- è una donna che può iniziare una gravidanza

Problemi agli occhi (alla vista)

Balversa aumenta il rischio di retinopatia sierosa centrale (RSC: una condizione in cui si accumula del liquido che isola la macula, la parte centrale della retina nella zona posteriore dell'occhio, causando visione offuscata e distorta). Il rischio di RSC è superiore nelle persone di età pari o superiore a 65 anni.

- Prima di iniziare il trattamento con Balversa, sarà sottoposto a un esame oculistico completo, inclusi test per verificare la vista, la retina e la struttura oculare.
- Il medico monitorerà attentamente gli occhi eseguendo esami oculistici ogni mese per i primi 4 mesi di trattamento e ogni 3 mesi successivamente.
- Se manifesta qualsiasi sintomo di vista alterata, il medico la sottoporrà a una visita oculistica urgente.
- Informi il medico immediatamente se ha qualsiasi sintomo di RSC, tra cui visione offuscata o visione periferica (laterale) ridotta, una macchia scura nella visione centrale, visione centrale distorta in cui le linee appaiono storte o piegate, oggetti che appaiono più piccoli o più lontani di quanto siano in realtà, colori che appaiono sbiaditi, particelle fluttuanti o macchie che attraversano il campo visivo, lampi di luce o sensazione di guardare attraverso una tenda. Vedere anche paragrafo 4 alla voce "Effetti indesiderati più importanti"
- Se manifesta RSC durante il trattamento con Balversa, il medico potrebbe dover interrompere temporaneamente il trattamento. Il trattamento sarà interrotto definitivamente se i sintomi non si risolvono entro 4 settimane o sono molto gravi.

Durante il trattamento con Balversa dovrà usare regolarmente gocce o gel oculari per prevenire e trattare la secchezza degli occhi.

Alti livelli di fosfato nel sangue (iperfosfatemia)

Balversa può provocare un aumento dei livelli di fosfato nel sangue (iperfosfatemia). Si tratta di un effetto indesiderato noto di Balversa che si verifica normalmente entro le prime settimane dall'inizio del trattamento. Ciò può causare accumulo di minerali come il calcio nei tessuti molli, calcinosi cutanea (un accumulo di calcio nella pelle, che provoca grumi o noduli duri) e calcinosi non uremica (una rara condizione cutanea che provoca ulcere dolorose a causa di un accumulo di calcio nei vasi sanguigni).

- Il medico monitorerà i livelli di fosfato nel sangue durante il trattamento. Potrebbe consigliarle di limitare l'assunzione di alimenti ad alto contenuto di fosfati ed evitare altri medicinali che potrebbero aumentare i livelli di fosfati.
- Gli integratori di vitamina D sono sconsigliati durante l'assunzione di Balversa, poiché anch'essi possono contribuire ad aumentare i livelli di fosfato e di calcio.
- Se i livelli di fosfato nel sangue aumentano troppo, il medico potrebbe suggerirle di assumere farmaci per aiutare a controllarli.

- Se sviluppa livelli troppo alti di fosfato nel sangue, il medico potrebbe dover adeguare la dose di Balversa o interrompere completamente il trattamento.
- Informi immediatamente l'operatore sanitario se sviluppa i seguenti sintomi, che potrebbero essere segni di iperfosfatemia:
 - lesioni dolorose della pelle
 - crampi muscolari
 - intorpidimento o
 - formicolio intorno alla bocca.

Patologie della pelle

Quando assume Balversa potrebbe manifestare prurito, pelle secca o arrossata, gonfiore, desquamazione o sensibilità, in particolare su mani o piedi (sindrome mani-piedi). Deve monitorare la situazione della pelle ed evitare l'esposizione non necessaria alla luce del sole nonché l'uso eccessivo di sapone e bagni. Deve usare regolarmente idratanti ed evitare prodotti profumati.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con Balversa può diventare più sensibile alla luce solare. Ciò può provocare danno cutaneo. Presti attenzione e prenda precauzioni quando trascorre tempo all'aperto al sole. Le precauzioni includono indossare abiti che coprono la pelle e utilizzare protezioni solari per proteggersi dai raggi solari dannosi.

Patologie delle unghie

Durante il trattamento con Balversa può manifestarsi separazione delle unghie dal letto ungueale, infezione della pelle intorno alle unghie o alterazione del colore delle unghie. Deve monitorare l'aspetto delle unghie per individuare qualsiasi segno di infezione ed eseguire trattamenti preventivi per le unghie, come buona igiene e l'uso di prodotti rinforzanti per unghie acquistabili senza prescrizione medica.

Patologie delle mucose

Durante il trattamento con Balversa può manifestare secchezza della bocca e/o ulcere in bocca. Durante il trattamento con Balversa deve praticare una buona igiene orale ed evitare alimenti piccanti o acidi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è destinato all'uso in bambini e adolescenti, in quanto non c'è esperienza con l'uso di Balversa in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Balversa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. L'assunzione di Balversa con alcuni altri medicinali può influire sul funzionamento di Balversa e causare effetti indesiderati.

I seguenti medicinali possono diminuire l'efficacia di Balversa riducendo la quantità di Balversa nel sangue:

- carbamazepina (usata per il trattamento dell'epilessia)
- rifampicina (usata per il trattamento della tubercolosi)
- fenitoina (usata per il trattamento dell'epilessia)
- erba di San Giovanni (usato per il trattamento della depressione)

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati di Balversa aumentando la quantità di Balversa nel sangue:

- fluconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)
- itroconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)
- ketoconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)
- posaconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)
- voriconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)
- miconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)

- ceritinib (usato per trattare il carcinoma polmonare)
- claritromicina (usata per trattare le infezioni)
- telitromicina (usata per trattare le infezioni)
- elvitegravir (usato per trattare l'HIV)
- ritonavir (usato per trattare l'HIV)
- paritaprevir (usato per trattare l'epatite)
- saquinavir (usato per trattare l'HIV)
- nefazodone (usato per trattare la depressione)
- nelfinavir (usato per trattare l'HIV)
- tipranavir (usato per trattare l'HIV)
- lopinavir (usato per trattare l'HIV)
- amiodarone (usato per trattare le aritmie)
- piperina (usata come integratore)

Balversa può aumentare il rischio di effetti indesiderati di altri medicinali aumentando la quantità di tali medicinali presente nel sangue. Questi comprendono:

- midazolam (usato per trattare le convulsioni)
- contraccettivi ormonali
- colchicina (usata per trattare la gotta)
- digossina (usato per trattare determinate aritmie o l'insufficienza cardiaca)
- dabigatran (usato come anticoagulante)
- apixaban (usato come anticoagulante)

Balversa con cibo

Non prenda Balversa insieme a pompelmo o arance di Siviglia (arance amare), ovvero non li mangi, non ne beva il succo né prenda integratori che possano contenerli, perché potrebbero aumentare la quantità di Balversa nel suo sangue.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Se è in corso una gravidanza o sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico **prima** di prendere questo medicinale.

Informazioni per le donne

- Gravidanza
 - Balversa può danneggiare il nascituro.
 - Non deve usare Balversa durante la gravidanza, salvo diversa indicazione del medico.
 - Non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con Balversa e fino a 1 mese dopo l'ultima dose di Balversa.
 - Informi immediatamente il medico se inizia una gravidanza.
- Test di gravidanza
 - Il medico le chiederà di eseguire un test di gravidanza prima che inizi il trattamento con Balversa.
- Contracezione
 - Balversa può ridurre l'efficacia di alcuni metodi contraccettivi. Si rivolga al medico per informazioni sulle misure contraccettive appropriate durante il trattamento con Balversa. Le donne che possono rimanere incinte devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 1 mese dopo il trattamento con Balversa.
- Allattamento
 - Balversa non deve essere utilizzato durante l'allattamento e fino a 1 mese dopo l'ultima dose di questo medicinale.

Informazioni per gli uomini

Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci (preservativo) durante il trattamento con Balversa e per 1 mese dopo l'ultima dose. Devono inoltre astenersi dalla donazione o dalla conservazione di sperma durante il trattamento e per 1 mese dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nei pazienti in terapia con Balversa sono stati segnalati problemi agli occhi. In caso di problemi alla vista, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari finché la vista non ritorna normale.

Balversa contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Balversa

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Balversa assumere

Il medico stabilirà la dose e la frequenza con cui lei dovrà assumere questo medicinale.

- La dose iniziale raccomandata di Balversa è di 8 mg per bocca una volta al giorno.
 - Per ottenere questa dose dovrà prendere una compressa da 5 mg e una compressa da 3 mg oppure due compresse da 4 mg.

Dopo circa 2 settimane di trattamento con Balversa, il medico eseguirà un esame del sangue per controllare il suo livello di fosfato nel sangue.

- In base al risultato di questo esame del sangue e alla presenza o meno di effetti collaterali, la dose potrebbe essere aumentata a 9 mg al giorno.
- Il medico può anche decidere di ridurre la dose se lei manifesta determinati effetti indesiderati quali ulcere in bocca, arrossamento, gonfiore, desquamazione o sensibilità principalmente sulle mani o sui piedi, separazione delle unghie dal letto ungueale, livello elevato di fosfato nel sangue.

Assunzione del medicinale

- Deglutisca le compresse di Balversa intere.
- Il medicinale può essere preso con o senza cibo.
- Cerchi di prendere questo medicinale alla stessa ora ogni giorno. Ciò la aiuterà a ricordarsi di prenderlo.
- Se vomita, non prenda un'altra compressa. Assuma la dose successiva il giorno dopo, all'orario abituale.

Se prende più Balversa di quanto deve

Se prende una quantità eccessiva di Balversa, chiami immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso più vicino.

Se dimentica di prendere Balversa

- Se dimentica una dose, la prenda il prima possibile lo stesso giorno. Il giorno dopo, assuma la dose normale di Balversa.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Balversa

Non smetta di prendere questo medicinale se non su indicazione del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati più importanti

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi gravi:

Retinopatia sierosa centrale (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I seguenti sintomi possono essere segni di RSC:

- offuscamento della vista o riduzione della visione periferica (laterale)
- una macchia scura nella visione centrale
- visione centrale distorta, dove le linee appaiono storte o piegate
- oggetti che appaiono più piccoli o più lontani di quanto non siano
- colori che appaiono sbiaditi
- particelle fluttuanti o macchie che attraversano il campo visivo, lampi di luce o sensazione di guardare attraverso una tenda.

Iperfosfatemia (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I seguenti sintomi possono essere segno di iperfosfatemia:

- alto livello di fosfato nel sangue

Patologie delle unghie (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I seguenti sintomi possono essere segni di patologie delle unghie:

- separazione delle unghie dal letto ungueale (onicolisi)
- infezione della pelle intorno alle unghie (paronichia)
- scarsa crescita delle unghie (patologia delle unghie)
- unghie scolorite (alterazione del colore delle unghie)

Patologie della pelle (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I seguenti sintomi possono essere segni di patologia della pelle:

- arrossamento, gonfiore, desquamazione o sensibilità, principalmente su mani o piedi (“sindrome mani-piedi”)
- perdita di capelli (alopecia)
- secchezza della pelle

Patologie delle mucose (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I seguenti sintomi possono essere segni di patologie delle mucose:

- ulcere nella bocca (stomatite)
- secchezza della bocca

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei segni sopraelencati di “retinopatia sierosa centrale”, “iperfosfatemia”, “patologie delle unghie”, “patologie della pelle” o “patologie delle mucose”.

Il medico potrebbe chiederle di interrompere il trattamento con Balversa o rinviarla a uno specialista in caso di problemi agli occhi o alla vista.

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea
- diminuzione dell'appetito
- alterazione del senso del gusto, con sapore metallico, acido o amaro dei cibi (disgeusia)
- perdita di peso
- stitichezza
- nausea

- vomito
- mal di stomaco
- occhi secchi
- sensazione di debolezza ed estrema stanchezza
- bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia)
- aumento dei livelli di “creatinina” nel sangue (creatinina aumentata)
- aumento dei livelli nel sangue dell’enzima epatico “alanina aminotransferasi” (aumento delle ALT)
- aumento dei livelli nel sangue dell’enzima epatico “aspartato aminotransferasi” (aumento delle AST)
- basso numero di globuli rossi (anemia)
- sanguinamenti nasali (epistassi)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- dolore alle unghie
- formazione di solchi sulle unghie o rottura di una o più unghie
- pelle molto secca
- pelle screpolata, ispessita o squamosa
- prurito o eruzione cutanea pruriginosa (eczema)
- anomalie nella crescita o nell’aspetto della pelle
- eritema
- secchezza o infiammazione degli occhi (congiuntivite)
- ulcere o infiammazione della parte anteriore dell’occhio (“cornea”)
- opacizzazione del cristallino nell’occhio (cataratta)
- arrossamento e gonfiore delle palpebre
- occhi che lacrimano
- alti livelli di calcio nel sangue
- bassi livelli di fosfato nel sangue
- secchezza nasale
- indigestione (dispepsia)
- improvvisa riduzione della funzionalità renale
- alto livello di ormone paratiroideo (PTH) (iperparatiroidismo)
- insufficienza renale
- problemi renali (compromissione renale)
- danno al fegato (citolisi epatica)
- anomalie nella funzionalità epatica
- alto livello di “bilirubina” nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- sanguinamento sotto l’unghia
- fastidio o dolore alle unghie
- reazione cutanea
- assottigliamento della pelle
- arrossamento dei palmi delle mani
- secchezza delle membrane (compresi naso, bocca, occhi, vagina)
- depositi di calcio nei vasi sanguigni, che possono portare a coaguli di sangue, ulcere della pelle e infezioni gravi

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra, si rivolga al medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Balversa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non usi questo medicinale se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Balversa

- Il principio attivo è erdafitinib.
- Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg, 4 mg o 5 mg di erdafitinib.
- Gli altri componenti sono
 - Nucleo della compressa: sodio croscarmellosso, magnesio stearato (E572), mannitolo (E421), meglumina e cellulosa microcristallina (E460).
 - Film di rivestimento (Opadry amb II): glicerolo mono caprilocaprato tipo I, polivinil alcol parzialmente idrolizzato, sodio lauril solfato, talco, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) (solo per le compresse da 4 mg e 5 mg), ossido di ferro nero (E172) (solo per le compresse da 5 mg).

Descrizione dell’aspetto di Balversa e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Balversa 3 mg sono di colore giallo, rotonde, biconvesse, con impresso “3” su un lato; e “EF” sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film di Balversa 4 mg sono di colore arancione, rotonde, biconvesse, con impresso “4” su un lato; e “EF” sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film di Balversa 5 mg sono di colore marrone, rotonde, biconvesse, con impresso “5” su un lato; e “EF” sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film di Balversa sono fornite in flacone a prova di bambino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Flacone:

Le compresse sono fornite in un flacone di plastica con chiusura a prova di bambino. Ogni flacone contiene 28, 56 o 84 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

Compressa da 3 mg:

- ogni scatola da 56 compresse rivestite con film contiene un flacone da 56 compresse
- ogni scatola da 84 compresse rivestite con film contiene un flacone da 84 compresse.

Compressa da 4 mg:

- ogni scatola da 28 compresse rivestite con film contiene un flacone da 28 compresse
- ogni scatola da 56 compresse rivestite con film contiene un flacone da 56 compresse.

Compressa da 5 mg:

- ogni scatola da 28 compresse rivestite con film contiene un flacone da 28 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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 hf.
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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>