

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Balversa 3 mg comprimate filmate
Balversa 4 mg comprimate filmate
Balversa 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Balversa 3 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erdafitinib 3 mg.

Balversa 4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erdafitinib 4 mg.

Balversa 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erdafitinib 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate de 3 mg

Comprimat filmat rotund biconvex, galben, cu diametru de 7,6 mm, inscripționat cu „3” pe o parte și „EF” pe cealaltă parte.

Comprimate de 4 mg

Comprimat filmat rotund biconvex, portocaliu, cu diametru de 8,1 mm, inscripționat cu „4” pe o parte și „EF” pe cealaltă parte.

Comprimate de 5 mg

Comprimat filmat rotund biconvex, maro, cu diametru de 8,6 mm, inscripționat cu „5” pe o parte și „EF” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Balversa administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) nerezecabil sau metastatic cu modificări ale genei FGFR3 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Balversa trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticancer.

Înainte de administrarea Balversa, este obligatoriu ca medicul să aibă confirmarea uneia sau a mai multor modificări ale genei FGFR3 susceptibile (vezi pct. 5.1), evaluată(e) prin intermediul unui dispozitiv medical de diagnostic *in vitro* (IVD) cu marcaj CE, utilizat în acest scop. În cazul în care nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un alt test validat.

Doze

Doza inițială de Balversa recomandată este de 8 mg o dată pe zi, administrată oral.

Această doză trebuie menținută, cu determinarea concentrației serice a fosfatului, timp de 14 până la 21 de zile după inițierea tratamentului. În cazul în care concentrația serică a fosfatului este < 9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) și nu există toxicitate asociată medicamentului, doza se titrează în sens ascendent la 9 mg o dată pe zi. Dacă concentrația serică a fosfatului este 9,0 mg/dl sau mai mare, consultați recomandările privind modificarea dozelor din Tabelul 2. După ziua 21, concentrația serică a fosfatului nu trebuie utilizată pentru a ghida decizia de titrare ascendentă a dozei.

Dacă apar vărsături oricând după administrarea Balversa, următoarea doză trebuie luată în ziua următoare.

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Omiterea dozei

Dacă este omisă o doză de Balversa, aceasta poate fi luată cât mai repede posibil. Schema de administrare zilnică normală a Balversa trebuie reluată în ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Reducerea dozei și abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Pentru schema recomandată de reducere a dozei, vezi Tabelele 1 până la 5.

Tabelul 1: Schema de reducere a dozei de Balversa

Doza	Prima reducere a dozei	A 2-a reducere a dozei	A 3-a reducere a dozei	A 4-a reducere a dozei	A 5-a reducere a dozei
9 mg → (de exemplu, trei comprimate de 3 mg)	8 mg (de exemplu, două comprimate de 4 mg)	6 mg (două comprimate de 3 mg)	5 mg (un comprimat de 5 mg)	4 mg (un comprimat de 4 mg)	Se oprește tratamentul
8 mg → (de exemplu, două comprimate de 4 mg)	6 mg (două comprimate de 3 mg)	5 mg (un comprimat de 5 mg)	4 mg (un comprimat de 4 mg)	Se oprește tratamentul	

Abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei

Hiperfosfatemia este un efect farmacodinamic tranzitoriu, așteptat, al inhibitorilor FGFR (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1). Concentrațiile de fosfat trebuie evaluate înainte de prima doză și apoi monitorizate lunar. Pentru concentrații crescute de fosfat la pacienții cărora li se administrează Balversa trebuie urmate recomandările din Tabelul 2 privind modificarea dozei. Pentru concentrații persistent crescute de fosfat trebuie luată în considerare, după necesități, adăugarea unui liant de fosfat care să nu conțină calciu (de exemplu, carbonat de sevelamer) (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozelor pe baza concentrațiilor plasmatice de fosfat asociate cu utilizarea Balversa după titrarea în sens ascendent

Concentrația plasmatică de fosfat	Gestionarea utilizării Balversa
Pentru concentrații ale fosfatului $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), fosfatul administrat în fiecare zi se limitează la 600-800 mg/zi.	
< 6,99 g/dl (< 2,24 mmol/l)	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Se continuă tratamentul cu Balversa. Se inițiază tratamentul cu liantul de fosfat până când concentrația serică a fosfatului ajunge la < 7,00 mg/dl. Trebuie aplicată o reducere a dozei pentru menținerea concentrației serice a fosfatului de $\geq 7,00$ mg/dl pe o perioadă de 2 luni sau în prezența unor evenimente adverse suplimentare sau a unor perturbări suplimentare ale electrolitilor legate de hiperfosfatemia prelungită.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Se amână administrarea Balversa până când concentrația serică a fosfatului revine la < 7,00 mg/dl (se recomandă testarea săptămânală). Se inițiază tratamentul cu liantul de fosfat administrat odată cu alimentele până când concentrația serică a fosfatului revine la < 7,00 mg/dl. Se reinițiază tratamentul cu același nivel al dozei (vezi Tabelul 1). Trebuie aplicată o reducere a dozei pentru menținerea concentrației serice a fosfatului de $\geq 9,00$ mg/dl pe o perioadă de 1 lună sau în prezența unor evenimente adverse suplimentare sau a unor perturbări suplimentare ale electrolitilor legate de hiperfosfatemia prelungită.
> 10,00 g/dl (> 3,20 mmol/l)	Se amână administrarea Balversa până când concentrația serică a fosfatului revine la < 7,00 mg/dl (se recomandă testarea săptămânală). Se reinițiază tratamentul la primul nivel de reducere a dozei (vezi Tabelul 1). În cazul în care concentrația serică a fosfatului de $\geq 10,00$ g/dl este susținută timp de 2 săptămâni, tratamentul cu Balversa trebuie oprit definitiv. Se gestionează medical simptomele după cum este adecvat clinic (vezi pct. 4.4).
Modificare semnificativă a funcției renale față de momentul inițial sau hipocalcemie de grad 3 cauzată de hiperfosfatemie.	Tratamentul cu Balversa trebuie oprit definitiv. Se gestionează medical simptomele după cum este adecvat clinic.

Abordarea terapeutică a tulburărilor oculare

Tratamentul cu Balversa trebuie întrerupt sau modificat pe baza toxicității asociate cu erdafitinib conform descrierii din Tabelul 3.

Tabelul 3: Ghid de abordare terapeutică a tulburărilor oculare asociate cu utilizarea Balversa

Clasificarea severității	Gestionarea dozei de Balversa
Gradul 1 Asimptomatic sau simptome ușoare; numai observații clinice sau diagnostice sau rezultate anormale la testul de grilă Amsler.	Se recomandă examinare oftalmologică (EO). Dacă EO nu poate fi efectuată în maximum 7 zile, se amână administrarea Balversa până la efectuarea EO. Dacă nu există semne de toxicitate oculară la EO, se continuă tratamentul cu Balversa la același nivel al dozei. Dacă diagnosticul pus la EO este cheratită sau anomalie retiniană (de exemplu, RSC ^a), se amână administrarea de Balversa până la remitere. Dacă la EO se constată remiterea în 4 săptămâni, se reia tratamentul la următorul nivel inferior al dozei. La reluarea tratamentului cu Balversa, se monitorizează recidiva la fiecare 1-2 săptămâni timp de o lună și ulterior după cum este adecvat clinic. În absența recidivei, se ia în considerare reluarea creșterii dozei.
Gradul 2 Moderat; limitează activitățile esențiale adecvate vârstei și specifice traiului zilnic (activities of daily living, ADL).	Se amână imediat administrarea Balversa și se recomandă EO. Dacă nu există dovezi de toxicitate oculară, se reia tratamentul cu erdafitinib la următorul nivel inferior al dozei, după remitere. Dacă la EO se constată remiterea (remitere completă sau stabilizare și asimptomatic) în maximum 4 săptămâni, se reia tratamentul cu Balversa la următorul nivel inferior al dozei. La reluarea tratamentului cu Balversa, se monitorizează recidiva la fiecare 1-2 săptămâni timp de o lună și ulterior după cum este adecvat clinic.
Gradul 3 Sever sau semnificativ medical dar care nu afectează imediat vederea; limitează ADL de autoîngrijire.	Se amână imediat administrarea Balversa și se recomandă EO. Dacă se remite (remitere completă sau stabilizare și asimptomatic) în maximum 4 săptămâni, se poate relua tratamentul cu Balversa în doză cu 2 niveluri mai jos. La reluarea tratamentului cu Balversa, se monitorizează recidiva la fiecare 1-2 săptămâni timp de o lună și ulterior după cum este adecvat clinic. Se ia în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Balversa din cauza recidivei.
Gradul 4 Consecințe care amenință vederea; orbire (20/200 sau mai rău).	Se oprește definitiv tratamentul cu Balversa. Se monitorizează până la remiterea completă sau până la stabilizare.

^a RSC - retinopatie seroasă centrală, vezi pct. 4.4

Modificări la nivelul unghiilor, al pielii și al mucoasei

Au fost observate modificări la nivelul unghiilor, al pielii și al mucoasei în asociere cu Balversa. Tratamentul cu Balversa trebuie întrerupt sau modificat pe baza toxicității asociate cu erdafitinib conform descrierii din Tabelul 4.

Tabelul 4: Recomandări privind modificarea dozelor din cauza reacțiilor adverse la nivelul unghiilor, al pielii și al mucoasei asociate cu utilizarea Balversa

Severitatea reacției adverse	Balversa
<i>Tulburare la nivelul unghiilor</i>	<i>Gestionarea dozei de Balversa</i>
Gradul 1	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă.
Gradul 2	Se amână administrarea Balversa și se reevaluează în 1-2 săptămâni. Dacă este prima apariție și se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial în maximum 2 săptămâni, se reia tratamentul cu aceeași doză. Dacă evenimentul este recurent sau remiterea până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial durează > 2 săptămâni, se reia tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.
Gradul 3	Se amână administrarea de Balversa și se reevaluează în 1-2 săptămâni. După ce se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial, se reia tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.
Gradul 4	Se întrerupe tratamentul cu Balversa.
<i>Piele uscată și toxicitate cutanată</i>	
Gradul 1	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă.
Gradul 2	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă
Gradul 3	Se amână administrarea Balversa (timp de până la 28 de zile), cu reevaluări săptămânale ale stării clinice. După ce se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial, se reia tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.
Gradul 4	Se întrerupe tratamentul cu Balversa.
<i>Mucozită orală</i>	
Gradul 1	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă.
Gradul 2	Dacă pacientul are alte reacții adverse de gradul 2 asociate cu erdafitinib, se amână administrarea Balversa. Dacă simptomele pacientului au fost deja gestionate timp de peste o săptămână, se amână administrarea Balversa. Dacă tratamentul cu Balversa este amânat, se reevaluează în 1-2 săptămâni. Dacă aceasta este prima apariție a toxicității și se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial în maximum 2 săptămâni, se reia tratamentul cu aceeași doză. Dacă evenimentul este recurent sau remiterea până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial durează > 2 săptămâni, se reia tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.
Gradul 3	Se amână administrarea Balversa, cu reevaluări ale stării clinice în 1-2 săptămâni. După ce se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial, se reia tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.
Gradul 4	Se întrerupe tratamentul cu Balversa.

<i>Xerostomie</i>	
Gradul 1	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă.
Gradul 2	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă.
Gradul 3	Se amână administrarea Balversa (timp de până la 28 de zile), cu reevaluări săptămânale ale stării clinice. După ce se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial, se reia tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.

Tabelul 5: Recomandări privind modificarea dozelor din cauza altor reacții adverse asociate cu utilizarea Balversa

Alte reacții adverse^a	
Gradul 3	Se amână administrarea Balversa până când toxicitatea se remite până la $\leq$ gradul 1 sau până la valoarea de la momentul inițial, după care se poate relua tratamentul cu următorul nivel inferior al dozei.
Gradul 4	Se oprește definitiv tratamentul.

^a Ajustare a dozei clasificată conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE, versiunea 5.0).

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza analizelor farmacocinetice (FC) populaționale, nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu există date privind utilizarea Balversa la pacienții cu insuficiență renală severă. La pacienții cu insuficiență renală severă trebuie luat în considerare un tratament alternativ (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele disponibile privind utilizarea Balversa la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. La pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie luat în considerare un tratament alternativ (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu sunt considerate necesare ajustări specifice ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Datele disponibile în ceea ce privește pacienții cu vârstă peste 85 de ani sunt limitate.

Copii și adolescenți

Utilizarea erdafitinib nu este relevantă la copii și adolescenți în indicația pentru tratamentul carcinomului urotelial.

Mod de administrare

Balversa trebuie administrat pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu sau fără alimente la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Din cauza inhibării puternice a CYP3A4, trebuie evitat consumul de grepfrut sau de portocale de Sevilia (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări oculare

Înainte de a iniția tratamentul cu Balversa, trebuie efectuată o examinare oftalmologică inițială, inclusiv un test de grilă Amsler, fundoscopie, acuitate vizuală și, dacă este cazul, o tomografie în coerență optică (optical coherence tomography, OCT).

Balversa poate cauza tulburări oculare, inclusiv retinopatie seroasă centrală (RSC) (un termen grupat care include dezlipirea epiteliului pigmentar al retinei (DEPR)), care are ca rezultat un defect de câmp vizual (vezi pct. 4.7 și 4.8). Incidența globală a retinopatiei seroase centrale a fost mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (33,3%) comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 de ani (28,8%). Evenimentele de DEPR au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (6,3%) comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 de ani (2,1%). Se recomandă o monitorizare clinică atentă la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, precum și la pacienții care prezintă afecțiuni oculare medicale semnificative din punct de vedere clinic, precum tulburări retiniene, inclusiv, fără a se limita la, retinopatie seroasă centrală, degenerescență maculară/retiniană, retinopatie diabetică și dezlipire de retină în antecedente (vezi pct. 4.8).

Simptomele de ochi uscat au apărut la 16,7% dintre pacienți în timpul tratamentului cu Balversa și au fost de gradul 3 sau 4 la 0,3% dintre pacienți (vezi pct. 4.8). La toți pacienții trebuie să se asigure profilaxia sau tratamentul ochiului uscat cu balsamuri oculare (de exemplu, înlocuitori de tip lacrimi artificiale, geluri sau unguente oculare hidratante sau lubrifiante), cel puțin o dată la 2 ore când pacientul este treaz. Ochiul uscat sever legat de tratament trebuie să fie evaluat de un oftalmolog.

Trebuie efectuate examinări oftalmologice lunare, inclusiv un test de grilă Amsler în primele 4 luni de tratament și ulterior la fiecare 3 luni și oricând în caz de urgență pentru simptome vizuale (vezi pct. 4.2). Dacă este observată orice anomalie, se urmează ghidurile de abordare terapeutică din Tabelul 3. Examenul oftalmologic trebuie să includă evaluarea acuității vizuale, examenul cu lampa cu fantă, fundoscopia și tomografia în coerență optică. Trebuie asigurată o monitorizare riguroasă, inclusiv prin efectuarea de examinări clinice oftalmologice, în cazul pacienților care au reluat tratamentul cu Balversa după o reacție adversă oculară.

În cazul apariției RSC, administrarea Balversa trebuie amânată și oprită definitiv dacă nu se remite în maximum 4 săptămâni sau dacă este de gradul 4 ca severitate. Pentru reacții adverse oculare, se urmează îndrumările privind modificarea dozei (vezi pct. 4.2, Abordarea terapeutică a tulburărilor oculare).

Hiperfosfatemia

Balversa poate provoca hiperfosfatemie. Hiperfosfatemia prelungită poate duce la mineralizarea țesuturilor moi, calcinoză cutanată, calcifilaxie non-uremică, hipocalcemie, anemie, hiperparatiroidism secundar, crampe musculare, convulsii, prelungirea intervalului QT și aritmii. Hiperfosfatemia a fost raportată timpuriu în timpul tratamentului cu Balversa, majoritatea evenimentelor apărând în primele 3-4 luni, iar evenimentele de gradul 3 apărând în prima lună.

Hiperfosfatemia se monitorizează pe întreaga durată a tratamentului. Aportul de fosfați din alimentație (600-800 mg pe zi) trebuie limitat și trebuie evitată utilizarea concomitentă de agenți care pot crește concentrațiile serice ale fosfatului, în cazul unor concentrații serice ale fosfatului $\geq 5,5$ mg/dl (vezi pct. 4.2). Suplimentarea cu vitamina D la pacienții cărora li se administrează erdafitinib nu este recomandată din cauza contribuției potențiale la creșterea concentrației serice a fosfatului și a calciului.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește $< 7,0$ mg/dl, se ia în considerare adăugarea unui liant de fosfat cu administrare orală până când concentrația serică a fosfatului revine la $< 7,0$ mg/dl. În funcție de durata și severitatea hiperfosfatemiei, se ia în considerare amânarea, reducerea dozei sau oprirea definitivă a tratamentului cu Balversa conform Tabelului 2 (vezi pct. 4.2).

Administrarea împreună cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT

Se recomandă prudență în cazul administrării Balversa împreună cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor, cum ar fi medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) sau din clasa III (de ex, amiodaronă, sotalol, ibutilidă), antibioticele macrolide, ISRS (de exemplu, citalopram, escitalopram), metadonă, moxifloxacină și antipsihotice (de exemplu, haloperidol și tioridazină).

Hipofosfatemia

Tratamentul cu Balversa poate provoca hipofosfatemie. Concentrația serică a fosfatului trebuie monitorizată pe durata tratamentului cu erdafitinib și a pauzelor de la tratamentul cu erdafitinib. În cazul în care concentrația serică a fosfatului scade sub valoarea normală, trebuie întrerupt tratamentul de scădere a concentrației serice a fosfatului și eliminate restricțiile alimentare legate de aportul de fosfat (dacă este cazul). Hipofosfatemia severă poate evolua cu stare de confuzie, convulsii, tulburări neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică. Pentru modificări ale dozei, vezi pct. 4.2. Evenimentele de hipofosfatemie au fost de gradul 3-4 la 1,0% dintre pacienți.

Tulburări la nivelul unghiilor

Tulburări la nivelul unghiilor, inclusiv onicoliză, modificări ale culorii unghiilor și paronichie, pot surveni foarte frecvent în cazul tratamentului cu Balversa (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de toxicitate la nivelul unghiilor. Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la tratamentul preventiv, cum ar fi bune practici de igienă, aplicarea de întăritor de unghii eliberat fără prescripție medicală, la nevoie, și monitorizarea semnelor de infecție. Tratamentul cu Balversa trebuie întrerupt sau modificat în funcție de toxicitatea legată de erdafitinib, așa cum este descris în Tabelul 4.

Tulburări cutanate

Tulburările cutanate, inclusiv piele uscată, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (PPES), alopecie și prurit pot apărea foarte frecvent în cazul tratamentului cu Balversa (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați și trebuie să li se acorde terapie de susținere, cum ar fi recomandări privind evitarea expunerii inutile la lumina solară și utilizării excesive a săpunului și a îmbăierii. Pacienții trebuie să utilizeze în mod regulat creme hidratante și să evite produsele parfumate. Tratamentul cu Balversa ar trebui întrerupt sau modificat în funcție de toxicitatea legată de erdafitinib, așa cum este descris în Tabelul 4.

Reacții de fotosensibilitate

Trebuie acordată atenție expunerii la soare prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție și/sau cremă de protecție solară, din cauza riscului potențial de reacții de fototoxicitate asociate tratamentului cu Balversa.

Tulburări la nivelul mucoaselor

Stomatita și uscăciunea gurii pot apărea foarte frecvent în cazul tratamentului cu Balversa (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele se agravează. Pacienții trebuie monitorizați și trebuie să li se ofere terapie de susținere, cum ar fi recomandări privind menținerea unei bune igiene orale, efectuarea de spălături bucale cu bicarbonat de sodiu de 3 sau 4 ori pe zi, la nevoie, și evitarea alimentelor picante și/sau acide. Tratamentul cu Balversa trebuie întrerupt sau modificat în funcție de toxicitatea legată de erdafitinib, așa cum este descris în Tabelul 4.

Analize de laborator

La pacienții cărora li s-a administrat Balversa au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale creatininei, hiponatremie, creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor și anemie (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Balversa, trebuie efectuate regulat hemoleucograme complete și analize de biochimie serică în vederea monitorizării acestor modificări.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Pe baza mecanismului de acțiune și a rezultatelor studiilor privind reproducerea la animale, erdafitinib este embriotoxic și teratogen (vezi pct. 5.3). Femeile gravide trebuie informate despre potențialul risc pentru făt. Paciente de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente înainte de tratament și în timpul tratamentului, dar și timp de 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.6). Pacienții de sex masculin trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (de exemplu, prezervativ) și să nu doneze sau să nu păstreze spermă în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după ultima doză de Balversa (vezi pct. 4.6).

Testarea pentru depistarea sarcinii cu un test de înaltă precizie este recomandată femeilor aflate la vârstă fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Balversa.

Asocierea cu inhibitori puternici sau moderați de CYP2C9 sau CYP3A4

Utilizarea concomitentă de Balversa cu inhibitori moderați de CYP2C9 sau inhibitori puternici de CYP3A4 necesită ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu inductori puternici sau moderați de CYP3A4

Utilizarea concomitentă de Balversa cu inductori puternici de CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă de Balversa cu inductori moderați de CYP3A4 necesită ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu contraceptive hormonale

Administrarea concomitentă de Balversa poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Paciente care utilizează contraceptive hormonale trebuie sfătuite să utilizeze un contraceptiv alternativ, care nu este afectat de inductorii enzimatici (de exemplu, dispozitiv intrauterin non-hormonal) sau un contraceptiv non-hormonal suplimentar (de exemplu, prezervativ) în timpul tratamentului cu Balversa și până la 1 lună după ultima doză de Balversa (vezi pct 4.5 și 4.6).

Excipient(t)i cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra Balversa

Inhibitori moderați de CYP2C9 sau inhibitori puternici de CYP3A4

Administrarea concomitentă cu un inhibitor moderat de CYP2C9 sau un inhibitor puternic de CYP3A4 a crescut expunerea la erdafitinib și poate duce la creșterea toxicității legate de medicament. Când este administrat împreună cu fluconazol, un inhibitor moderat de CYP2C9 și CYP3A, coeficienții medii ai erdafitinibului (Î 90%) pentru valorile $C_{\max}$ și ASC_{∞} au fost de 121% (99,9, 147) și, respectiv, 148% (120, 182), comparativ cu erdafitinib în monoterapie. Valoarea $C_{\max}$ pentru erdafitinib a fost de 105% (Î 90%: 86,7, 127), iar valoarea ASC_{∞} pentru erdafitinib a fost de 134% (Î 90%: 109, 164) atunci când a fost administrat concomitent cu itraconazol, un inhibitor puternic de CYP3A4 și inhibitor de Gp-p, comparativ cu erdafitinib în monoterapie. Se iau în considerare administrarea de agenți alternativi care nu au potențial de inhibare a enzimelor sau au un potențial minim. Dacă Balversa este administrat împreună cu un inhibitor moderat de CYP2C9 sau un inhibitor puternic de CYP3A4 (cum sunt itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol, ceritinib, claritromicină, telitromicină, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodonă, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaronă, piperină), doza de Balversa se reduce până la următorul nivel inferior al dozei în funcție de tolerabilitate (vezi pct 4.2). Dacă administrarea inhibitorului moderat de CYP2C9 sau a inhibitorului puternic de CYP3A4 este oprită, doza de Balversa poate fi ajustată în funcție de cum este tolerată (vezi pct. 4.4).

Din cauza inhibării puternice a CYP3A4, trebuie evitat consumul de grepfrut sau de portocale de Sevilla pe parcursul tratamentului cu Balversa (vezi pct. 4.2).

Inductori puternici sau moderați de CYP3A4

Administrarea concomitentă împreună cu carbamazepină, un inductor puternic de CYP3A4 și inductor slab de CYP2C9, duce la scăderea expunerii la erdafitinib. Coeficienții medii ai valorilor $C_{\max}$ și ASC_{∞} pentru erdafitinib au fost de 65,4% (ÎI 90%: 60,8, 70,5) și, respectiv, 37,7% (ÎI 90%: 35,4, 40,2), când a fost administrat împreună cu carbamazepină, comparativ cu erdafitinib în monoterapie. Se evită administrarea concomitentă de Balversa și inductori puternici de CYP3A4 (precum apalutamidă, enzalutamidă, lumacaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină și sunătoare). Dacă Balversa este administrat împreună cu un inductor moderat de CYP3A4 (precum dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagolix, efavirenz, etravirină, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, fenobarbital, primidonă, repotrectinib, rifabutin, sotorasib, etil telotristat), doza trebuie crescută cu precauție cu 1 până la 2 mg și ajustată treptat la fiecare două până la trei săptămâni pe baza monitorizării clinice a reacțiilor adverse, fără a depăși 9 mg. Dacă administrarea inductorului moderat de CYP3A4 este oprită, doza de Balversa poate fi ajustată în funcție de cum este tolerată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Efectul Balversa asupra altor medicamente

Substraturi majore ale izoformei CYP (inclusiv contraceptive hormonale)

Coeficienții medii ai valorilor $C_{\max}$ și ASC_{∞} pentru midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4) au fost de 86,3% (ÎI 90%: 73,5, 101) și, respectiv, 82,1% (ÎI 90%: 70,8, 95,2), când a fost administrat împreună cu erdafitinib, comparativ cu midazolam în monoterapie. Erdafitinibul nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii midazolamului. Cu toate acestea, nu se poate exclude faptul că inducerea CYP3A4 după administrarea de Balversa în monoterapie sau administrarea concomitentă a altor inductori de CYP3A4 împreună cu Balversa poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Administrarea Balversa în monoterapie sau administrarea altui inductor de CYP3A4 concomitent cu Balversa poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Pacientele care utilizează contraceptive hormonale trebuie sfătuite să utilizeze un contraceptiv alternativ, care nu este afectat de inductorii enzimatici (de exemplu, dispozitiv intrauterin non-hormonal) sau un contraceptiv non-hormonal suplimentar (de exemplu, prezervativ) în timpul tratamentului cu Balversa și până la 1 lună după ultima doză de Balversa (vezi pct 4.4).

Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)

Erdafitinib este un inhibitor al gp-P. Administrarea Balversa concomitent cu substraturi ale gp-P poate crește expunerea sistemică a acestora. Pentru a minimiza potențialul de interacțiuni, substraturile gp-P sau BCRP cu un indice terapeutic oral îngust (precum colchicină, digoxină, dabigatran și apixaban) trebuie administrate la un interval de cel puțin 6 ore înainte sau după erdafitinib.

Substraturi ale transportorului-2 de cationi organici (OCT2)

Coeficienții medii ai valorilor $C_{\max}$ și ASC_{∞} pentru metformin (un substrat sensibil al OCT2) au fost de 109% (ÎI 90%: 90,3, 131) și, respectiv, 114% (ÎI 90%: 93,2, 139), când a fost administrat împreună cu erdafitinib, comparativ cu metformin în monoterapie. Erdafitinibul nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii metforminului.

Medicamente care pot modifica nivelurile serice ale fosfatului

La persoanele cărora li se administrează Balversa, medicamentele care pot modifica concentrația serică a fosfatului trebuie evitate până la evaluarea nivelului seric al fosfatului la un interval între 14 și 21 de zile de la inițierea tratamentului, din cauza impactului potențial asupra deciziei de titrare ascendentă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Pe baza mecanismului de acțiune și a rezultatelor studiilor privind reproducerea la animale, erdafitinib poate afecta fătul atunci când este administrat femeilor gravide. Pacientele de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive înalt eficace înainte de tratament și în timpul tratamentului, dar și timp de 1 lună după ultima doză de Balversa. Pacienții de sex masculin trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive eficace (de exemplu, prezervativ) și să nu doneze sau

să nu păstreze spermă în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după ultima doză de Balversa.

Administrarea concomitentă de Balversa poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Paciente care utilizează contraceptive hormonale trebuie sfătuite să utilizeze un contraceptiv alternativ, care nu este afectat de inductorii enzimatici (de exemplu, dispozitiv intrauterin non-hormonal) sau un contraceptiv non-hormonal suplimentar (de exemplu, prezervativ) în timpul tratamentului cu Balversa și pentru 1 lună după ultima doză de Balversa (vezi pct 4.5).

Testarea pentru depistarea sarcinii

Testarea pentru depistarea sarcinii este un test de înaltă precizie recomandat femeilor aflate la vârstă fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Balversa.

Sarcina

Datele privind utilizarea erdafitinibului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza mecanismului de acțiune al erdafitinibului și a rezultatelor studiilor privind reproducerea la animale, Balversa nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care tratamentul cu erdafitinib este necesar în contextul stării clinice a femeii.

Dacă Balversa este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravide în timp ce ia Balversa, ea trebuie sfătuită cu privire la pericolul potențial pentru făt și consiliată cu privire la opțiunile clinice și terapeutice. Paciente trebuie sfătuite să îl contacteze pe profesionistul din domeniul sănătății dacă rămân gravide sau dacă există suspiciunea de sarcină în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după aceea.

Alăptarea

Datele privind prezența erdafitinibului în laptele uman sau efectele erdafitinibului asupra sugarului sau producerea laptelui matern sunt inexistente.

Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de 1 lună după ultima doză de Balversa.

Fertilitatea

Datele privind efectul Balversa asupra fertilității sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii de fertilitate dedicate cu erdafitinib la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza evaluării preliminare a fertilității în studiile generale efectuate la animale (vezi pct. 5.3) și a farmacologiei erdafitinibului, nu se poate exclude afectarea fertilității la bărbați și femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Balversa are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost observate tulburări oculare, precum retinopatie seroasă centrală sau cheratită, asociate cu inhibitorii FGFR și cu tratamentul de Balversa. Dacă pacienții prezintă simptome legate de tratament care le afectează vederea, se recomandă ca aceștia să nu conducă sau să nu utilizeze utilaje până când efectul nu trece (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperfosfatemia (78,5%), diareea (55,5%), stomatita (52,8%), uscăciunea gurii (39,9%), scăderea poftei de mâncare (31,7%), uscăciunea pielii (28,0%), retinopatie seroasă centrală (28,0%), anemie (28,2%), constipație (27,3%), disgeuzie (26,3%), sindromul de eritrodizestezie palmoplantară (PPES) (25,5%), alopecie (23,2%), astenie (23,0%), creșterea valorilor alanin aminotransferazei (21,7%), onicoliză (21,7%), oboseală (20,3%), greață (18,6%), scăderea greutății corporale (18,4%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (18,0%), ochi uscat (16,7%), modificări ale culorii unghiilor (15,9%), vărsături (13,8%), creșterea valorilor creatininei în sânge (13,8%), hipopotasemie (13,4%), paronichie (12,5%), distrofia unghiilor (11,9%),

onicomadeză (11,5%), epistaxis (10,6%), tulburări ale unghiilor (10,2%) și durere abdominală (10,0%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau mai mare au fost stomatita (10,6%), hipopotasemia (8,8%), sindromul de eritrodizestezie palmoplantară (7,9%), onicoliză (4,8%), diaree (4,0%), hiperfosfatemie (2,9%), scăderea apetitului alimentar (2,5%) și distrofia unghiilor (2,5%).

Evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 survenite în contextul tratamentului (47,6% vs. 43,5%) și reacțiile adverse grave aferente (14,6% vs. 10,5%) au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, în comparație cu pacienții cu vârsta <65 de ani.

La 59,7% dintre pacienți au apărut reacții adverse care au dus la reducerea dozei. Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la reducerea dozei au fost stomatita (15,4%), sindromul de eritrodizestezie palmoplantară (9,6%), onicoliză (7,3%) și hiperfosfatemia (5,2%).

La 19,4% dintre pacienți au apărut reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost detașarea epiteliului pigmentar retinian (1,7%) și stomatita (1,5%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate de la 479 de pacienți cu carcinom urotelial local avansat, nerezecabil sau metastatic, care au fost tratați cu Balversa în studii clinice. Pacienții au fost tratați cu Balversa la doza inițială de 8/9 mg administrată oral o dată pe zi. Mediana duratei tratamentului a fost de 4,8 luni (interval între 0,1 și 43,4 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în Tabelul 6 pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacții adverse identificate în studiile clinice

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări endocrine	frecvente	hiperparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente	hiperfosfatemie, hiponatremie, apetit alimentar scăzut
	frecvente	hipercalcemie, hipofosfatemie
Tulburări ale sistemului nervos	foarte frecvente	disgeuzie
Tulburări oculare	foarte frecvente	retinopatie seroasă centrală ^a , ochi uscat
	frecvente	cheratită ulcerativă, cheratită, conjunctivită, xeroftalmie, cataractă, blefarită, lăcrimare crescută
Tulburări vasculare	mai puțin frecvente	calcifiere vasculară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	foarte frecvente	epistaxis
	frecvente	uscăciune nazală
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente	diaree, stomatită ^b , uscăciunea gurii, constipație, greață, vărsături, durere abdominală
	frecvente	dispepsie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte frecvente	paronichie, onicoliză, onicomadeză, distrofie unghială, afecțiune a unghiilor, modificări ale culorii unghiilor, sindrom de eritrodizestezie palmoplantară, alopecie, piele uscată
	frecvente	onicalgie, onicoclazie, unghii striate, fisuri ale pielii, prurit, exfoliere a pielii, xerodermie, hipercheratoză, leziuni cutanate, eczeme, erupție cutanată
	mai puțin frecvente	sângerare la nivelul patului unghial, disconfort la nivelul unghiilor, atrofie cutanată, eritem palmar, toxicitate cutanată
Tulburări renale și ale căilor urinare	frecvente	leziuni renale acute, disfuncție renală, insuficiență renală
Tulburări hepatobiliare	frecvente	citoliză hepatică, funcție hepatică anormală, hiperbilirubinemie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente	astenie, fatigabilitate
	mai puțin frecvente	uscăciune a mucoaselor
Tulburări ale sistemului sangvin și limfatic	foarte frecvente	anemie
Investigații diagnostice	foarte frecvente	scădere în greutate, creșterea valorilor creatininei în sânge, creșterea valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei

^a Retinopatia seroasă centrală include dezlipirea de retină, dezlipirea de corp vitros, edem retinian, retinopatie, corioretinopatie, dezlipire de epitelu pigmentar retinian, dezlipire de epitelu pigmentar retinian macular, dezlipire maculară, dezlipire seroasă de retină, lichid subretinian, îngroșare retiniană, corioretinită, retinopatie seroasă, maculopatie, efuziune coroidiană, vedere încețoșată, tulburări de vedere, scăderea acuității vizuale.

^b Stomatita include ulcerări la nivelul gurii.

Descrierea anumitor reacții adverse

Retinopatie seroasă centrală (RSC)

La 31,5% dintre pacienți au fost raportate reacții adverse de RSC, cu o mediană a intervalului de timp până la debut, pentru evenimentele de orice grad, de 51 de zile (vezi pct. 4.4). Evenimentele cel mai frecvent raportate au fost vederea încețoșată, corioretinopatia, dezlipirea de EPR, scăderea acuității vizuale, tulburări de vedere, dezlipirea de retină, retinopatia și lichidul subretinian. RSC de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 2,7% dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor de retinopatie seroasă centrală au apărut în primele 90 de zile de tratament. La data limită de centralizare a datelor, RSC se remisesse la 43,0% dintre pacienți. În rândul pacienților cu RSC, la 11,3% doza a fost întreruptă, iar la 14,6% doza a fost redusă. 3,3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Balversa din următoarele cauze: desprindere de RPE (1,7%), corioretinopatie (0,6%), scăderea acuității vizuale (0,6%), maculopatie (0,4%), vederea încețoșată (0,2%), tulburări de vedere (0,2%), dezlipire de retină (0,2%) și lichid subretinian (0,2%)

Alte tulburări oculare

La 36,3% dintre pacienți au fost raportate tulburări oculare (altele decât retinopatia seroasă centrală). Evenimentele cel mai frecvent raportate au fost ochi uscat (16,7%), conjunctivită (9,8%) și lăcrimare excesivă (9,2%). În rândul pacienților care au prezentat evenimente, la 4,8% doza a fost redusă, iar la 6,7% doza a fost întreruptă. 1,3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu erdafitinib din cauza tulburărilor oculare. Mediana intervalului de timp până la debutul tulburărilor oculare a fost de 53 de zile (vezi pct. 4.4).

Tulburări la nivelul unghiilor

La 62,6% dintre pacienți au fost raportate tulburări la nivelul unghiilor. Evenimentele cel mai frecvent raportate au inclus onicoliză (21,7%), modificări ale culorii unghiilor (15,9%), paronichie (12,5%),

distrofia unghiilor (11,9%) și onicomadeză (11,5%). Incidența tulburărilor la nivelul unghiilor a crescut după prima lună de expunere. Mediana intervalului de timp până la debutul tulburărilor de orice grad la nivelul unghiilor a fost de 63 de zile.

Afecțiuni cutanate

La 54,5% dintre pacienți au fost raportate afecțiuni cutanate. Evenimentele cel mai frecvent raportate au fost piele uscată (28%) și sindrom de eritrodizestezie palmoplantară (25,5%). Mediana intervalului de timp până la debutul afecțiunilor cutanate de orice grad a fost de 47 de zile.

Tulburări gastro-intestinale

La 83,9% dintre pacienți au fost raportate tulburări gastro-intestinale. Evenimentele cel mai frecvent raportate au fost diareea (55,5%), stomatita (52,8%) și uscăciunea gurii (39,9%). Mediana intervalului de timp până la debutul tulburărilor gastro-intestinale de orice grad a fost de 15 zile.

Hiperfosfatemia și mineralizarea țesutului moale

Erdaftinib poate cauza hiperfosfatemia. Creșterile concentrațiilor de fosfat sunt un efect farmacodinamic așteptat și tranzitoriu (vezi pct. 5.1.). Hiperfosfatemia a fost raportată ca eveniment advers la 78,5% dintre pacienții tratați cu Balversa. Hiperfosfatemia a fost raportată timpuriu în timpul tratamentului cu erdaftinib, evenimentele de gradul 1-2 apărând în general în primele 3-4 luni iar evenimentele de gradul 3 în prima lună. Mediana intervalului de timp până la debutul evenimentelor de hiperfosfatemie de orice grad a fost de 16 zile. Calcifierea vasculară a fost raportată ca eveniment advers la 0,2% dintre pacienții tratați cu Balversa (vezi pct. 4). Hipercalcemia și hiperparatiroidismul au fost observate la 6,1% și, respectiv, 2,9% dintre pacienții tratați cu Balversa (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Hipofosfatemie

Erdaftinib poate provoca hipofosfatemie. Hipofosfatemia a apărut la 5,6% dintre pacienți. Reacțiile de hipofosfatemie au fost de gradul 3-4 la 1,0% dintre pacienți. Timpul median până la apariția gradului 3 a fost de 140 de zile. Niciunul dintre evenimente nu a fost grav, nu a dus la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozei. Întreruperea dozei a avut loc la 0,2% dintre pacienți.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Rezultate anormale ale analizelor de laborator (altele decât hiperfosfatemia, care este descrisă separat), au survenit la 51,4% dintre pacienți. Rezultatele anormale ale analizelor de laborator cel mai frecvent raportate au fost anemie (28,2% (135 pacienți); timpul median până la apariție a fost de 44 zile, 38,5% (52/135) s-au rezolvat), valori serice crescute ale alanin aminotransferazei (21,7% (104 pacienți); timpul median până la apariție 41 zile; 75% (78/104) s-au rezolvat), valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei (18% (86 pacienți); timpul median până la apariție 37 zile; 73,3% (63/86) s-au rezolvat), valori serice crescute ale creatininei (14,2% (68 pacienți); timpul median până la apariție 57 zile; 44,1% (30/68) s-au rezolvat) și hiponatremie (13,4% (64 pacienți); timpul median până la apariție 55 zile; 51,6% (33/64) s-au rezolvat).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific pentru supradoza de Balversa. În cazul unei supradoze, se oprește tratamentul cu Balversa și se iau măsurile generale de susținere până la diminuarea sau remiterea toxicității clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori ai protein kinazei, codul ATC: L01EN01

Mecanism de acțiune

Erdaftinib este un inhibitor al tirozin kinazei pentru toate genele receptorului factorului de creștere fibroblastic (FGFR).

Efecte farmacodinamice

Fosfat seric

Erdaftinib crește concentrația serică a fosfatului, o reacție adversă tranzitorie a inhibării FGFR (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Balversa a fost evaluată în cadrul BLC3001 Study Cohort 1, un studiu multicentric de Fază 3, randomizat, în regim deschis, de evaluare a supraviețuirii globale (SG) asociate tratamentului cu erdaftinib comparativ cu chimioterapie (docetaxel sau vinflunină) la pacienții cu cancer urotelial avansat (nerezecabil sau metastatic) care prezintă anumite modificări ale FGFR, la care boala a progresat după 1 sau 2 tratamente anterioare, dintre care cel puțin unul include un inhibitor al receptorului 1 al morții celulare programate (PD-1) sau al ligandului 1 al morții celulare programate (PD-L1) [anti-PD-(L)-1] utilizat în tratamentul cancerului local avansat nerezecabil sau metastatic. Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie sau imunoterapie neoadjuvantă sau adjuvantă și care au prezentat progresia bolii în maximum 12 luni de la ultima doză sunt considerați a fi fost tratați cu terapie sistemică în condiții de metastază. Au fost excluși din studiu pacienții cu afecțiuni cardiovasculare necontrolate în ultimele 3 luni sau cu prelungire QTc de gradul 2 sau mai mare (≥ 481 ms) și cu afectarea vindecării rănilor, precum și pacienții cu retinopatie seroasă centrală sau cu dezlipirea epitelului pigmentar retinian de orice grad.

Principalele date privind eficacitatea provin de la 266 de pacienți cărora li s-a administrat anterior un tratament anti-PD-(L)1 și care au fost randomizați pentru a li se administra erdaftinib (8 mg cu titrare individualizată în sens ascendent până la 9 mg în cazul în care concentrația serică a fosfatului este $< 9,0$ mg/dl și nu a existat toxicitate legată de medicament) comparativ cu chimioterapia (docetaxel 75 mg/m^2 o dată la 3 săptămâni sau vinflunină 320 mg/m^2 o dată la 3 săptămâni).

În cadrul studiului, pacienții eligibili trebuia să aibă cel puțin una dintre următoarele fuziuni FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 sau una dintre următoarele mutații ale genei FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Eligibilitatea moleculară a fost determinată utilizând rezultate FGFR centrale (74,6%) sau locale (25,4%). Probele tumorale au fost testate pentru depistarea modificărilor genei FGFR folosind kitul Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR la laboratorul central. Testarea inițială a probelor tumorale sau sanguine s-a bazat pe teste locale de secvențiere de generație următoare (NGS). În rândul numărului limitat de pacienți înrolați prin teste locale care au avut probe tumorale disponibile pentru testarea de confirmare, s-a observat o concordanță de 75,6% atunci când au fost testați cu ajutorul testului central.

În cohorta de studiu, 99,2% dintre pacienți au avut modificări ale genei FGFR (2 pacienți nu au avut modificări FGFR: 80,8% dintre pacienți aveau mutații ale genei FGFR3, 16,5% dintre pacienți aveau fuziuni ale genei FGFR3, iar 1,9% dintre pacienți aveau atât mutații cât și fuziuni FGFR3). Nu au fost observați pacienți cu modificări ale genei FGFR2 în această cohortă de studiu. O tumoră care prezintă modificări ale genei FGFR3 susceptibile este o tumoră cu cel puțin una dintre următoarele fuziuni FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 sau una dintre următoarele mutații ale genei FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Toți pacienții din cohorta de studiu cu modificări ale genei FGFR au avut cel puțin o modificare FGFR3. FGFR3-S249C a fost modificarea cu cea mai mare prevalență (46,6%), urmată de FGFR3-Y373C (16,9%) și fuziunea FGFR3-TACC3 (9,8%).

Caracteristicile demografice au fost echilibrate în toate grupurile de tratament cu erdaftinib și cu chimioterapie. Mediana vârstei la selecția pentru studiul integral a fost de 67 de ani (interval: 32-86 de

ani). Majoritatea pacienților aveau 65 de ani sau peste: 19,9% între 65 și 69 de ani; 19,9% între 70 și 74 de ani; 21,1% 75 de ani sau peste. Majoritatea pacienților erau de sex masculin (71,4%), albi (54,1%) și din Europa (60,9%).

Toți pacienții aveau carcinom cu celule tranziționale, un procent mic (5,3%) de pacienți având componente minore (< 50% în total) de histologie variantă. Tumoarea primară era localizată la nivelul tractului superior la 33,5% dintre pacienți și la nivelul tractului inferior la 66,5%. Pacienții au avut scoruri ECOG inițiale de 0 (42,9%), 1 (47,7%) sau 2 (9,4%).

Tuturor pacienților li s-a administrat cel puțin 1 linie anterioară de tratament anti-cancer și trebuie să fi inclus un anti-PD-(L)-1. Tratamentele cu anti-PD-(L)1 cel mai frecvent administrate au inclus pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) și atezolizumab (19,5%). Nu a fost necesar tratamentul anterior cu chimioterapie; cu toate acestea majorității pacienților (89,1%) li se administrase cel puțin o linie de chimioterapie anterioară. Aproape tuturor pacienților li se administrase chimioterapie pe bază de platină (89,7% în grupul de tratament cu erdafitinib, 85,4% în grupul de tratament cu chimioterapie): cel mai frecvent cisplatină (55,9% în grupul de tratament cu erdafitinib, 45,4% în grupul de tratament cu chimioterapie), urmat de carboplatină (27,2% în grupul de tratament cu erdafitinib, 31,5% în grupul de tratament cu chimioterapie).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală. Investigatorii au evaluat răspunsul radiografic în conformitate cu RECI ȘT (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 - Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1) până la progresia bolii, toxicitate intolerabilă, retragerea consimțământului sau decizia investigatorului de a întrerupe tratamentul, sau până la sfârșitul studiului, oricare situație a survenit mai întâi. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata răspunsului obiectiv (RRO) și durata răspunsului au fost incluse drept criterii finale secundare de evaluare a eficacității.

Tratamentul cu erdafitinib a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG pentru pacienții tratați cu erdafitinib, erdafitinibul prelungind SG comparativ cu tratamentul cu chimioterapie (mediană SG de 12,1 față de 7,8 luni) (vezi Tabelul 7).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pe scurt în Tabelul 7.

Table 7: Prezentare generală a rezultatelor privind eficacitatea pentru Studiul BLC3001 Cohorta 1

	Erdafitinib (N=136)	Chimioterapie (N=130)
Supraviețuire globală (SG)		
Număr de evenimente (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana, luni (ÎI 95%)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,64 (0,44-0,93) ^a	
Valoarea p	0,0050	
Supraviețuire fără progresia bolii (PFS)		
Număr de evenimente (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana, luni (ÎI 95%)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
Valoarea p	0,0002	
Rata răspunsului obiectiv (RRO), confirmată		
RRO (RC + RP)	48 (35,3%)	11 (8,5%)

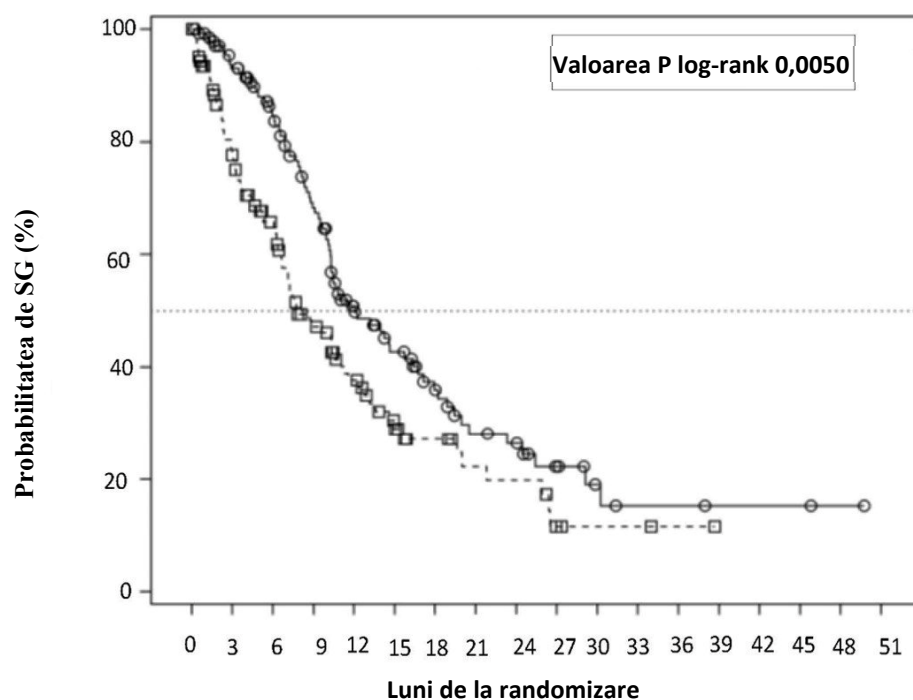
Durata răspunsului (DR), evaluată de investigator, confirmată.		
Mediana, luni (ÎI 95%)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Toate valorile p raportate sunt bilaterale.

^a Sunt furnizate intervale de încredere repetate.

Curba Kaplan-Meier a SG pentru cele două brațe de tratament este prezentată în Figura 1.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale - Analiza nestratificată (Cohorta 1 din Studiul BLC3001)



Subiecți la risc

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

Pacienți vârstnici

În studiul clinic cu Balversa, 60,9% dintre pacienți aveau vârsta de 65 de ani și peste (39,8% aveau vârsta cuprinsă între 65 și <75 de ani, iar 21,1% dintre pacienți aveau vârsta de 75 de ani și peste). Nu a fost observată nicio diferență generală în ceea ce privește eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții adulți mai tineri.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu erdafitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul urotelial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării unei doze unice și repetate o dată pe zi, expunerea la erdafitinib [concentrația plasmatică maximă observată (C_{max}) și aria de sub curba timpului concentrației plasmatică (ASC)] a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze de la 0,5 la 12 mg. Starea de echilibru a fost atinsă după 2 săptămâni de administrare a unei doze o dată pe zi, iar raportul mediu de acumulare a fost de 4 ori mai mare la pacienții cu cancer. În urma administrării dozei de 8 mg o dată pe zi, doza inițială

propusă, valoarea medie a C_{max} la starea de echilibru [coeficient de variație CV%]) a erdafitinib, ASC_t și concentrația plasmatică minimă observată (C_{min}) au fost de 1399 ng/ml (50,8%), 29268 ng.h/ml (59,9%) și 936 ng/ml (64,9%) la pacienții cu cancer. Fluctuațiile zilnice ale concentrațiilor plasmaticice ale erdafitinibului au fost scăzute, cu un raport maximum-minimum mediu (CV%) de 1,47 (23%) la starea de echilibru în urma administrării zilnice.

Absorbție

După administrarea orală a dozei unice, mediana intervalului de timp până la atingerea concentrației plasmaticice maxime (t_{max}) a fost de 2,5 ore (interval: 2-6 ore) la voluntarii sănătoși, iar absorbția orală este aproape completă.

Efectul alimentelor

Administrarea erdafitinibului la voluntari sănătoși à jeun și cu o masă bogată în grăsimi nu a determinat modificări relevante din punct de vedere clinic ale valorilor C_{max} și ASC . Valorile medii de ASC_{∞} și C_{max} au scăzut cu 6% și, respectiv, 14%, atunci când erdafitinibul a fost administrat împreună cu o masă bogată în grăsimi. Mediana intervalului de timp până la atingerea t_{max} a fost decalată cu aproximativ 1,5 ore în prezența alimentelor (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție al erdafitinibului la pacienții cu cancer a fost de 0,411 l/kg. Erdafitinib a fost legat în proporție de 99,7% de proteinele plasmaticice umane, preferențial de α 1-acid glicoproteină.

Metabolizare

Metabolizarea este principala cale de eliminare a erdafitinibului. La om, erdafitinib este metabolizat în principal de CYP2C9 și CYP3A4 pentru a forma metabolitul major O demetilat. Contribuția CYP2C9 și a CYP3A4 la clearance-ul total al erdafitinibului este estimată la 39% și, respectiv, 20%. Erdafitinibul nemodificat a fost fracțiunea majoră legată de medicament în plasmă, neexistând metaboliți circulanți.

Eliminare

Clearance-ul aparent total mediu (CL/F) al erdafitinibului a fost de 0,362 l/h la pacienții cu cancer. Timpul de înjumătățire efectiv mediu al erdafitinibului la pacienții cu cancer a fost de 58,9 ore.

Timp de până la 16 zile după o singură administrare pe cale orală de [14 C]-erdafitinib, 69% din doză a fost recuperat în materiile fecale la voluntari sănătoși (14-21% sub formă de erdafitinib nemodificat) și 19% în urină (13% ca erdafitinib nemodificat).

Categorii speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica erdafitinibului în funcție de vârstă (21-92 de ani), sex, rasă (albă, hispanică sau asiatică), greutate corporală (36-166 kg), insuficiență renală ușoară sau moderată și insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica nu a fost studiată la pacienții din această grupă de vârstă.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica erdafitinibului între subiecții cu funcție renală normală [RFG-MDRD absolută (rata absolută de filtrare glomerulară calculată folosind formula de modificare a dietei în boala renală) ≥ 90 ml/minut] și subiecții cu insuficiență renală ușoară (RFG-MDRD absolută între 60 și 89 ml/minut) și moderată (RFG-MDRD absolută între 30 și 59 ml/minut). Nu sunt disponibile informații pentru subiecții cu insuficiență renală severă (RFG-MDRD absolută mai mică de 30 ml/minut) sau cu insuficiență renală care necesită dializă din cauza caracterului insuficient al datelor farmacocinetice (n=7, 0,8%).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica erdafitinibului a fost examinată la participanții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară (n=8) sau moderată (n=8) (Child-Pugh clasa A și, respectiv, B) și la participanții sănătoși de control cu funcție hepatică normală (n=8). Valorile totale ASC_{∞} au fost de 82% și 61% la participanții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu, respectiv, participanții cu funcție hepatică normală. Valorile totale C_{max} au fost de 83% și 74% la participanții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu, respectiv, participanții cu funcție hepatică normală. Valorile libere ASC_{∞} au fost de 95% și 88% la participanții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu, respectiv, participanții cu funcție hepatică normală. Valorile libere C_{max} au fost de 96% și 105% la participanții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu, respectiv, participanții cu funcție hepatică normală. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica erdafitinibului la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) și subiecții cu funcție hepatică normală. Având în vedere datele limitate, nu se cunoaște farmacocinetica erdafitinibului la subiecții cu insuficiență hepatică severă.

Interacțiuni cu alte medicamente

Efectul inhibitorilor de gp-P asupra erdafitinib

Erdafitinib este un substrat pentru gp-P. Nu se așteaptă ca inhibitorii gp-P să afecteze farmacocinetica erdafitinibului într-un mod relevant din punct de vedere clinic.

Efectul medicamentelor care scad aciditatea asupra erdafitinib

Erdafitinib are o solubilitate adecvată pe tot intervalul pH de 1 până la 7,4. Nu se așteaptă ca medicamentele care scad aciditatea (de exemplu, antiacidele, antagoniștii receptorilor H_2 sau inhibitorii pompei de protoni) să afecteze biodisponibilitatea erdafitinib.

Efectul sevelamerului asupra erdafitinib

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica erdafitinibului la pacienții care iau sevelamer.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea la doze repetate

Principalele constatări toxicologice în urma administrării de erdafitinib în doze repetate, atât la șobolan, cât și la câine, au fost legate de activitatea farmacologică a erdafitinibului ca inhibitor ireversibil al FGFR, inclusiv creșterea fosforului anorganic și a calciului în plasmă, mineralizarea ectopică în diferite organe și țesuturi, leziuni la nivelul oaselor/cartilajelor la expuneri la erdafitinib mai mici decât expunerea umană la doza clinică recomandată. La șobolan s-a observat atrofie corneană (subțierea epitelului cornean), iar la șobolan și câine s-au observat atrofia glandei lacrimale, modificări ale blănii și ale ghearelor, precum și modificări dentare după 3 luni de tratament. La șobolan și câine s-a observat perturbarea homeostaziei fosfatului, la expuneri mai mici decât cele umane la toate dozele studiate.

Mineralizările țesuturilor moi (cu excepția mineralizării aortei la câine) și condrodisplazia la șobolan și câine, precum și atrofia glandei mamare la șobolan s-au recuperat parțial sau complet la sfârșitul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni fără medicamente.

Erdafitinib este un blocant intrinsec al genei umane eter-a-go-go (hERG), având proprietăți proaritmogene care se manifestă prin prelungirea perioadei de repolarizare (interval QT corectat) după administrare intravenoasă la câine și cobai sub anestezie și după administrare orală la câinele conștient. Nivelul la care nu se observă niciun efect reprezintă o marjă de siguranță de 2,4 în raport cu concentrația plasmatică maximă observată la starea de echilibru clinic (C_{max} , u) pentru doza de 9 mg administrată o dată pe zi.

Carcinogenicitate și mutagenicitate

Nu au fost efectuate studii de lungă durată la animale pentru a evalua potențialul carcinogenic al erdafitinibului. În panelul standard de teste de genotoxicitate pe baza bunelor practici de laborator (good laboratory practice, GLP) erdafitinib a fost considerat a nu fi genotoxic.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Erdafitinibul a fost teratogen și embriotoxic la șobolan la expuneri mai mici decât cele umane.

Toxicitatea fetală s-a caracterizat prin defecte ale mâinilor/picioarelor și malformații ale unor vase de sânge importante, cum ar fi aorta (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate dedicate cu erdafitinib la animale. Cu toate acestea, în studiul de toxicitate generală de 3 luni, erdafitinib a demonstrat efecte asupra organelor de reproducere feminine (necroza corpului luteal) la șobolan, la o expunere apropiată de ASC la pacienți la doza maximă recomandată de 9 mg, QD.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Balversa 3 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză de sodiu
Stearat de magneziu (E572)
Manitol (E421)
Meglumină
Celuloză microcristalină (E460)

Învelișul comprimatului (peliculă de protecție împotriva absorbției umezelii Opadry amb II)

Glicerol monocaprilocat tip I
Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Lauril-sulfat de sodiu
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Balversa 4 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză de sodiu
Stearat de magneziu (E572)
Manitol (E421)
Meglumină
Celuloză microcristalină (E460)

Învelișul comprimatului (peliculă de protecție împotriva absorbției umezelii Opadry amb II)

Glicerol monocaprilocat tip I
Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Lauril-sulfat de sodiu
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Balversa 5 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză de sodiu

Stearat de magneziu (E572)
Manitol (E421)
Meglumină
Celuloză microcristalină (E460)

Învelișul comprimatului (peliculă de protecție împotriva absorbției umezelii Opadry amb II)

Glicerol monocaprilocat tip I
Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Lauril-sulfat de sodiu
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacon din HDPE (polietilenă de înaltă densitate) cu capac din PP (polipropilenă) securizat pentru copii și cu folie de sigilare activată prin inducție. Fiecare cutie conține un flacon cu 28, 56 sau 84 de comprimate filmate.

Comprimat de 3 mg:

- Fiecare cutie cu 56 comprimate filmate conține un flacon cu 56 de comprimate.
- Fiecare cutie cu 84 comprimate filmate conține un flacon cu 84 de comprimate.

Comprimat de 4 mg:

- Fiecare cutie cu 28 comprimate filmate conține un flacon cu 28 de comprimate.
- Fiecare cutie cu 56 comprimate filmate conține un flacon cu 56 de comprimate.

Comprimat de 5 mg:

- Fiecare cutie cu 28 comprimate filmate conține un flacon cu 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 August 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON 3 mg (FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Balversa 3 mg comprimate filmate
erdafitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține erdafitinib 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. Înghițiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Eliminați medicamentele nefolosite în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1841/003 56 comprimate filmate
EU/1/24/1841/004 84 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

balversa 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 3 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Balversa 3 mg comprimate filmate
erdafitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține erdafitinib 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate

84 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. Înghițiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON 4 mg (FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Balversa 4 mg comprimate filmate
erdafitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține erdafitinib 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. Înghițiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Eliminați medicamentele nefolosite în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1841/008 28 comprimate filmate
EU/1/24/1841/009 56 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

balversa 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 4 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Balversa 4 mg comprimate filmate
erdafitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține erdafitinib 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate
56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. Înghițiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON 5 mg (FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Balversa 5 mg comprimate filmate
erdafitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține erdafitinib 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. Înghițiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Eliminați medicamentele nefolosite în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1841/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

balversa 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Balversa 5 mg comprimate filmate
erdafitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține erdafitinib 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală. Înghițiți comprimatul întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1841/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Balversa 3 mg comprimate filmate
Balversa 4 mg comprimate filmate
Balversa 5 mg comprimate filmate
erdafitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Balversa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Balversa
3. Cum să luați Balversa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Balversa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Balversa și pentru ce se utilizează

Balversa este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă „erdafitinib”. Acesta aparține unui grup de medicamente denumite „inhibitori ai tirozin kinazei”.

Balversa este utilizat la adulți pentru a trata carcinomul urotelial (cancer al vezicii urinare și al tractului urinar) care este avansat local (răspândit în imediata vecinătate) și este nerezecabil (ceea ce înseamnă că nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală) sau metastatic (ceea ce înseamnă că s-a răspândit în alte părți ale corpului).

Este utilizat în cazul în care cancerul:

- prezintă modificări la nivelul genei receptorului 3 al factorului de creștere fibroblastic (*FGFR3*), și
- s-a agravat după un anumit tip de tratament denumit imunoterapie.

Balversa trebuie utilizat doar în cazul în care celulele canceroase prezintă modificări ale genei *FGFR3*. Înainte de a începe tratamentul, medicul dumneavoastră vă va testa pentru a depista aceste modificări ale genei *FGFR3* - pentru a se asigura că acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Substanța activă din Balversa, erdafitinib, acționează prin blocarea proteinelor din organism numite tirozin kinaze FGFR. Acest lucru ajută la încetinirea sau oprirea creșterii celulelor canceroase care prezintă receptori anormali FGFR3, rezultați în urma unor modificări la nivelul genei *FGFR3*.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Balversa

Nu luați Balversa dacă

- sunteți alergic la erdafitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Balversa, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți valori crescute ale fosfatului în sânge
- aveți probleme de vedere sau la nivelul ochilor
- sunteți gravidă
- sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă

Probleme cu ochii (vederea)

Balversa vă crește riscul de a dezvolta retinopatie seroasă centrală (RSC; o afecțiune în care lichidul se acumulează și separă macula, partea centrală a retinei aflată în partea posterioară a ochiului, provocând vedere încețoșată și distorsionată). Riscul de RSC este mai mare la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste.

- Înainte de a începe tratamentul cu Balversa, veți efectua un examen oftalmologic amănunțit, inclusiv teste pentru a vă verifica vederea, retina și structura ochiului.
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape ochii prin efectuarea unor examene oftalmologice lunare în primele 4 luni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni.
- În cazul în care prezentați simptome de afectarea a vederii, medicul dumneavoastră vă va efectua un examen oftalmologic de urgență.
- Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați orice simptom de RSC, inclusiv vedere încețoșată sau scăderea vederii periferice (laterale), o pată întunecată în mijlocul câmpului vizual, vedere centrală distorsionată, în care liniile par strâmbe sau îndoite, obiecte care par mai mici sau mai îndepărtate decât sunt în realitate, culori care par șterse, corpuri care par că plutesc sau pete care trec prin câmpul vizual, flash-uri de lumină sau senzația că priviți printr-o perdea. Consultați și pct. 4, „Cele mai importante reacții adverse”.
- Dacă prezentați RSC în timpul tratamentului cu Balversa, este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să vă întrerupă temporar tratamentul. Acesta vă va întrerupe definitiv tratamentul dacă simptomele nu se remit în decurs de 4 săptămâni sau sunt foarte severe.

În timpul tratamentului cu Balversa, ar trebui să utilizați regulat picături sau geluri pentru ochi pentru a preveni și trata uscăciunea oculară.

Concentrații crescute de fosfat în sânge (hiperfosfatemie)

Tratamentul cu Balversa poate duce o creștere a concentrației de fosfat (hiperfosfatemie) în sânge. Aceasta este o reacție adversă cunoscută a tratamentului cu Balversa, care apare de obicei în primele câteva săptămâni de la începerea tratamentului. Acest lucru poate duce la o acumulare de minerale, cum ar fi calciu, în țesuturile dumneavoastră moi, calcinoză cutanată (o acumulare de calciu în piele, cauzând noduli sau umflături cu consistență crescută) și calcinoză non-uremică (o afecțiune cutanată rară, ce cauzează ulcere cutanate dureroase din cauza unei acumulări de calciu la nivelul vaselor de sânge).

- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza concentrația fosfatului din sânge în timpul tratamentului. Medicul vă poate sfătui să limitați consumul de alimente bogate în fosfat și să evitați să luați alte medicamente care ar putea crește concentrația de fosfat.
- Suplimentele alimentare de vitamina D nu sunt recomandate în timpul tratamentului cu Balversa, deoarece acestea pot contribui, de asemenea, la creșterea concentrației de fosfat și calciu.
- În cazul în care concentrația fosfatului din sânge devine prea ridicată, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați medicamente pentru a vă ajuta să controlați această concentrație.

- Dacă prezentați concentrații mari ale fosfatului în sânge, este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să vă ajusteze doza de Balversa sau să întrerupă complet tratamentul.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome, care pot fi semne de hiperfosfatemie:
 - leziuni dureroase pe piele
 - crampe musculare
 - amorțeală sau
 - furnicături în jurul gurii.

Afectiuni cutanate

Când luați Balversa, este posibil să prezentați mâncărime la nivelul pielii, uscăciune a pielii sau roșeață, umflături, descumare sau sensibilitate a pielii, în special la nivelul mâinilor sau picioarelor („sindromul mână-picior“). Trebuie să vă examinați pielea și să evitați expunerea inutilă la lumina soarelui, utilizarea excesivă a săpunului și îmbăierea în exces. Trebuie să utilizați în mod regulat creme hidratante și să evitați produsele parfumate.

Fotosensibilitate

Când luați Balversa, este posibil să deveniți mai sensibil la lumina soarelui. Acest lucru poate provoca leziuni ale pielii. Trebuie să fiți atent și să vă luați măsuri de precauție atunci când petreceți timp afară, la soare. Precauțiile pot include purtarea de îmbrăcăminte care să vă acopere pielea și utilizarea cremei de protecție solară pentru a vă proteja de razele dăunătoare ale soarelui.

Afectiuni ale unghiilor

Când luați Balversa, este posibil să prezentați desprinderea unghiilor de patul unghial, infecții ale pielii din jurul unghiilor sau decolorarea unghiilor. Trebuie să vă monitorizați unghiile pentru orice semn de infecție și să efectuați tratamente de prevenire a afectării unghiilor, cum este menținerea unei bune igiene și utilizarea unui întăritor de unghii eliberat fără prescripție medicală.

Afectiuni la nivelul mucoaselor

Când luați Balversa, este posibil să prezentați o senzație de uscăciune a gurii și/sau afte bucale. Trebuie să practicați o bună igienă orală și să evitați consumul de alimente picante sau acide în timp ce luați Balversa.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Aceasta deoarece nu există date privind utilizarea Balversa la această grupă de vârstă.

Balversa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Dacă este luat împreună cu anumite medicamente, mecanismul de acțiune al Balversa poate fi afectat și pot apărea reacții adverse.

Următoarele medicamente pot scădea eficacitatea Balversa prin scăderea cantității de Balversa din sânge:

- carbamazepină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei)
- rifampicină (utilizată pentru tratamentul tuberculozei)
- fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei)
- sunătoare (utilizată în depresie)

Următoarele medicamente pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la Balversa prin creșterea cantității de Balversa în sânge:

- fluconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- itraconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ketoconazol (utilizat în cazul infecțiilor fungice)
- posaconazol (utilizat în cazul infecțiilor fungice)
- voriconazol (utilizat în cazul infecțiilor fungice)

- miconazol (utilizat în cazul infecțiilor fungice)
- ceritinib (utilizat pentru tratamentul cancerului pulmonar)
- claritromicină (utilizat în infecții)
- telitromicină (utilizat în infecții)
- elvitegravir (utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- ritonavir (utilizat în infecția cu HIV)
- paritaprevir (utilizat în hepatită)
- saquinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- nefazodonă (utilizat în depresie)
- nelfinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- tipranavir (utilizat în infecția cu HIV)
- lopinavir (utilizat în infecția cu HIV)
- amiodarona (utilizat în caz de aritmii)
- piperină (utilizat ca supliment alimentar)

Balversa poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la alte medicamente prin creșterea cantității acestor medicamente în sânge. Acestea includ:

- midazolam (utilizat pentru tratamentul convulsiilor)
- contraceptive hormonale
- colchicină (utilizată pentru tratamentul gutei)
- digoxină (utilizată pentru tratamentul anumitor aritmii sau al insuficienței cardiace)
- dabigatran (utilizat ca anticoagulant)
- apixaban (utilizat ca anticoagulant)

Balversa și consumul de alimente

Nu luați Balversa împreună cu grapefruit sau portocale de Sevilia (portocale amare) - acest lucru include consumul acestor fructe, consumul sucului făcut din aceste fructe sau administrarea unui supliment alimentar care le-ar putea conține. Acest lucru se datorează faptului că aceste fructe pot crește cantitatea de Balversa din sângele dumneavoastră.

Sarcina, contracepția și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări **înainte** de a utiliza acest medicament.

Informații pentru femei

- Sarcina
 - Balversa poate fi nociv pentru făt.
 - Nu trebuie să utilizați Balversa în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune altfel
 - Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după ultima doză de Balversa.
 - Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.
- Test de sarcină
 - Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Balversa.
- Contracepția
 - Balversa poate reduce eficiența unor metode contraceptive. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă adecvată în timpul tratamentului cu Balversa. Femeile care pot rămâne gravide și cărora li se administrează Balversa trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după tratamentul cu Balversa.

- **Alăptarea**
 - Nu alăptați în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după ultima doză din acest medicament.

Informații pentru bărbați

Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă (prezervativ) în timpul tratamentului cu Balversa și timp de 1 lună după ultima doză. De asemenea, nu trebuie să donați sau să păstrați spermă în timpul tratamentului și timp de 1 lună după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

La pacienții tratați cu Balversa au fost raportate probleme oculare. Dacă aveți probleme care vă afectează vederea, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje până când vederea nu revine la normal.

Balversa conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Balversa

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Medicul dumneavoastră va stabili doza și cât de des trebuie să luați acest medicament.

- Doza inițială de Balversa recomandată este de 8 mg o dată pe zi, pe cale orală.
 - Este posibil să fie nevoie să luați un comprimat de 5 mg și un comprimat de 3 mg sau două comprimate a câte 4 mg pentru a obține această doză.

După aproximativ 2 săptămâni de tratament cu Balversa, medicul dumneavoastră va face o analiză de sânge. Aceasta pentru a verifica nivelul de fosfați din sângele dumneavoastră.

- Pe baza rezultatului la această analiză de sânge și a faptului că prezentați sau nu reacții adverse, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă crească doza la 9 mg pe zi.

De asemenea, medicul poate decide să scadă doza dacă aveți anumite reacții adverse cum sunt afte bucale, roșeață, umflături, descuamare a pielii sau sensibilitate a pielii, în special la nivelul mâinilor sau picioarelor, unghii care se desprind de patul unghial, concentrație mare a fosfatului în sânge.

Cum se ia acest medicament

- Înghițiți comprimatele de Balversa întregi.
- Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente.
- Încercați să luați acest medicament în fiecare zi la aceeași oră. Acest lucru vă va ajuta să nu uitați să le luați.
- Dacă vărsați, nu luați alt comprimat. Luați următoarea doză la ora obișnuită în ziua următoare.

Dacă luați mai mult Balversa decât trebuie

Dacă luați prea mult Balversa, sunați-l pe medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital la camera de gardă.

Dacă uitați să luați Balversa

- Dacă omiteți o doză, luați-o cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile. Luați doza obișnuită de Balversa în ziua următoare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Balversa

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice alte întrebări privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai importante reacții adverse

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave de mai jos:

Retinopatie seroasă centrală (foarte frecventă: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Următoarele simptome pot fi semne de RSC:

- vedere încețoșată sau scăderea vederii periferice (laterale)
- o pată întunecată în centrul câmpului vizual
- vedere centrală distorsionată, în care liniile apar strâmbe sau îndoite
- obiecte care par mai mici sau mai îndepărtate decât sunt în realitate
- culori care par șterse
- corpuri care par că plutesc sau pete care trec prin câmpul vizual, flash-uri luminoase sau senzația că priviți printr-o perdea.

Hiperfosfatemia (foarte frecventă: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Următorul simptom poate fi un semn de hiperfosfatemie:

- concentrație mare a fosfatului în sânge

Tulburări ale unghiilor (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Următoarele simptome pot fi semne de tulburări ale unghiilor:

- unghii care se desprind de patul unghial (onicoliză)
- infecția pielii din jurul unghiei (paronichie)
- formare deficitară a unghiilor (tulburare a unghiilor)
- unghii decolorate (modificări de culoare a unghiilor)

Tulburări cutanate (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Următoarele simptome pot fi semne ale unor afecțiuni cutanate:

- roșeață, umflături, descuamare a pielii sau sensibilitate a pielii, în special la nivelul mâinilor sau picioarelor („sindromul mână-picior”)
- cădere a părului (alopecie)
- uscăciune a pielii

Tulburări la nivelul mucoaselor (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Următoarele simptome pot fi semne de tulburări la nivelul mucoaselor:

- afte bucale (stomatită)
- gură uscată

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre semnele de „retinopatie seroasă centrală”, „hiperfosfatemie”, „tulburări ale unghiilor”, „tulburări cutanate” sau „tulburări la nivelul mucoaselor” de mai sus.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți tratamentul cu Balversa sau să vă trimită la un specialist dacă aveți probleme cu ochii sau cu vederea.

Alte reacții adverse pot apărea cu frecvențele următoare

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- diaree
- apetit alimentar scăzut

- modificări ale percepției gustului, gust metalic, acru sau amar al alimentelor (disgeuzie)
- scădere în greutate
- constipație
- stare de rău (greață)
- vărsături
- durere de stomac
- ochi uscați
- senzație de slăbiciune și oboseală accentuată
- concentrații scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)
- valoare crescută a „creatininei” în sânge (creșterea creatininei)
- valoare crescută a enzimei hepatice „alanin aminotransferază” în sânge (creșterea ALT)
- valoare crescută a enzimei hepatice „aspartat aminotransferază” în sânge (creșterea AST)
- număr scăzut de globule roșii (anemie)
- sângerări nazale (epistaxis)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri de unghii
- încrețirea sau ruperea unghiilor
- piele foarte uscată
- piele crăpată, îngroșată sau cu aspect de solzi
- mâncărimi sau erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi (eczemă)
- creștere sau aspect anormal al pielii
- erupție cutanată
- ochi uscați sau inflamați (conjunctivită)
- ulcerații sau inflamație a părții din față a ochiului („corne”)
- opacifiere a cristalinului, lentila din interiorul ochiului (cataractă)
- pleoape roșii și umflate
- lăcrimarea ochilor
- valoare mare a calciului în sânge
- uscăciune nazală
- indigestie (dispepsie)
- scădere bruscă a funcției rinichilor
- nivel ridicat al hormonului „paratiroidian” (PTH) (hiperparatiroidism)
- insuficiență renală
- probleme cu rinichii (disfuncție renală)
- afectarea ficatului (citoliză hepatică)
- funcție anormală a ficatului
- nivel ridicat de „bilirubină” în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- sângerare sub unghie
- disconfort sau durere de unghii
- reacții pe piele
- subțierea pielii
- înroșirea palmelor
- uscăciune a membranelor (inclusiv nas, gură, ochi, vagin)
- depuneri de calciu în vasele de sânge, care pot duce la cheaguri de sânge, ulcerații la nivelul pielii și infecții grave.

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse

direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Balversa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de modificare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Balversa

- Substanța activă este erdafitinib.
- Fiecare comprimat filmat conține 3 mg sau 4 mg sau 5 mg de erdafitinib.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: Croscarmeloză de sodiu, stearat de magneziu (E572), manitol (E421), meglumină și celuloză microcristalină (E460).
 - Învelișul comprimatului (peliculă de protecție împotriva absorbției umezelii Opadry amb II): Glicerol monocaprilocat tip I, alcool polivinilic parțial hidrolizat, lauril-sulfat de sodiu, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172) (numai pentru comprimatele de 4 mg și de 5 mg), oxid negru de fer (E172) (numai pentru comprimatele de 5 mg).

Cum arată Balversa și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Balversa 3 mg sunt comprimate rotunde biconvexe, galbene, inscripționate cu „3” pe o parte și „EF” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de Balversa 4 mg sunt comprimate rotunde biconvexe, portocalii, inscripționate cu „4” pe o parte și „EF” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de Balversa 5 mg sunt comprimate rotunde biconvexe, maro, inscripționate cu „5” pe o parte și „EF” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate de Balversa sunt furnizate într-un flacon cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Flacon:

Comprimatele sunt furnizate într-un flacon de plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 28, 56 sau 84 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

Comprimat de 3 mg:

- Fiecare cutie cu 56 comprimate filmate conține un flacon cu 56 de comprimate.
- Fiecare cutie cu 84 comprimate filmate conține un flacon cu 84 de comprimate.

Comprimat de 4 mg:

- Fiecare cutie cu 28 comprimate filmate conține un flacon cu 28 de comprimate.
- Fiecare cutie cu 56 comprimate filmate conține un flacon cu 56 de comprimate.

Comprimat de 5 mg:

- Fiecare cutie cu 28 comprimate filmate conține un flacon cu 28 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.