

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 3 mg филмирани таблетки

Balversa 4 mg филмирани таблетки

Balversa 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Balversa 3 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg ердафитиниб (erdafitinib).

Balversa 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg ердафитиниб (erdafitinib).

Balversa 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ердафитиниб (erdafitinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

3 mg таблетки

Жълта, кръгла двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 7,6 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „3“ от едната страна и "EF" от другата страна.

4 mg таблетки

Оранжева, кръгла двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,1 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „4“ от едната страна и "EF" от другата страна.

5 mg таблетки

Кафява, кръгла двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „5“ от едната страна и "EF" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Balversa като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином (УК) с чувствителни генетични промени на FGFR3, които преди това са получили поне една линия на терапия, съдържаща инхибитор на PD-1 или PD-L1, в условията на лечение на нерезектабилен или метастатичен карцином (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Balversa трябва да се започне и контролира от лекар с опит в използването на противоракови терапии.

Преди да започне да прилага Balversa, лекарят трябва да има потвърждение за чувствителна(ни) промяна(ени) в ген FGFR3 (вж. точка 5.1), оценена чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) с CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната начална доза Balversa е 8 mg перорално веднъж дневно.

Тази доза трябва да се поддържа и нивото на серумните фосфати трябва да се изследва между 14 и 21 дни след започване на лечението. Повишете дозата до 9 mg веднъж дневно, ако нивото на серумните фосфати е <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) и няма свързана с лекарството токсичност. Ако нивото на фосфати е 9,0 mg/dl или по-високо, следвайте съответните указания за промяна на дозата в таблица 2. След ден 21 нивото на серумните фосфати не трябва да се използва при вземане на решение за възходящо титриране на дозата.

Ако се появи повръщане по всяко време след приема на Balversa, следващата доза трябва да се приеме на следващия ден.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза Balversa, тя може да се приеме възможно най-скоро. На следващия ден трябва да се възобнови редовната дневна схема на прилагане на Balversa. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсира пропуснатата доза.

Намаление на дозата и овладяване на нежеланите реакции

За препоръчителната схема на намаление на дозата вижте Таблицы от 1 до 5.

Таблица 1: Схема на намаление на дозата на Balversa

Доза	1-во намаление на дозата	2-ро намаление на дозата	3-то намаление на дозата	4-то намаление на дозата	5-то намаление на дозата
9 mg → (напр. три таблетки от 3 mg)	8 mg (напр. две таблетки от 4 mg)	6 mg (две таблетки от 3 mg)	5 mg (една таблетка от 5 mg)	4 mg (една таблетка от 4 mg)	Спиране
8 mg → (напр. две таблетки от 4 mg)	6 mg (две таблетки от 3 mg)	5 mg (една таблетка от 5 mg)	4 mg (една таблетка от 4 mg)	Спиране	

Овладяване на хиперфосфатемията

Хиперфосфатемията е очакван преходен фармакодинамичен ефект на инхибиторите на FGFR (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Фосфатните концентрации трябва да се определят преди първата доза и след това да се проследяват ежемесечно. При повишени фосфатни концентрации при пациенти, лекувани с Balversa, трябва да се следват указанията за промяна на дозата в Таблица 2. При трайно повишени фосфатни концентрации при необходимост трябва да се помисли за добавяне на свързващо фосфатите средство, което не съдържа калций (напр. севеламер карбонат) (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата въз основа на концентрациите на серумните фосфати при употреба на Balversa след възходящо титриране

Концентрация на серумните фосфати	Лечение с Balversa
При концентрация на фосфатите $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l) ограничете приема на фосфати до 600-800 mg/ден.	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Продължете лечението с Balversa при досегашната доза.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Продължете лечението с Balversa. Започнете приложението на свързващо фосфатите средство с храната, докато нивото на фосфатите стане <7,00 mg/dl. Трябва да се намали дозата при поддържане на ниво на серумните фосфати $\geq 7,00$ mg/dl за период от 2 месеца или при наличие на допълнителни нежелани събития или допълнителни електролитни нарушения, свързани с продължителна хиперфосфатемия.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Спрете лечението с Balversa, докато нивото на серумните фосфати се върне до <7,00 mg/dl (препоръчва се ежеседмично изследване). Започнете да прилагате свързващо фосфатите средство с храната, докато нивото на серумните фосфати се върне до <7,00 mg/dl. Възобновете лечението със същото дозово ниво (вж. Таблица 1). Трябва да се намали дозата при поддържане на ниво на серумните фосфати от $\geq 9,00$ mg/dl за период от 1 месец или при наличие на допълнителни нежелани събития или допълнителни електролитни нарушения, свързани с продължителна хиперфосфатемия.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Спрете лечението с Balversa, докато нивото на серумните фосфати се върне до <7,00 mg/dl (препоръчва се ежеседмично изследване). Възобновете лечението при първото намалено дозово ниво (вж. Таблица 1). Ако нивото на серумните фосфати се задържи $\geq 10,00$ mg/dl за >2 седмици, приемът на Balversa трябва да се преустанови окончателно. Медикаментозно лечение на симптомите според клиничната необходимост (вж. точка 4.4).
Значителна промяна на бъбречната функция в сравнение с изходното ниво или хипокалциемия степен 3, дължаща се на хиперфосфатемия.	Balversa трябва да се преустанови окончателно. Медикаментозно лечение според клиничната необходимост.

Лечение на нарушения на очите

Лечението с Balversa трябва да се преустанови или да се промени въз основа на свързаната с ердафитиниб токсичност, както е описано в Таблица 3.

Таблица 3: Указания за овладяване на нарушения на очите при употреба на Balversa

Степенуване на тежестта	Дозирание на Balversa
Степен 1 Без симптоми или с леки симптоми; само клинично или диагностично наблюдение, или отклонение при тест с решетката на Amsler.	Насочете пациента за офталмологичен преглед (ОП). Ако не може да бъде извършен ОП в рамките на 7 дни, спрете употребата на Balversa до извършването му. Ако при ОП няма данни за очна токсичност, продължете лечението с Balversa със същата доза. Ако диагнозата, поставена при ОП, е кератит или нарушение на ретината (напр. CSR ^a), спрете приема на Balversa до отзвучаване. Ако състоянието е обратимо 4 седмици след ОП, продължете със следващата по-ниска доза. При възобновяване на лечението с Balversa наблюдавайте за рецидив на всеки 1-2 седмици в продължение на един месец и според клиничната необходимост след това. Обмислете повторно възходящо титриране, ако няма рецидив.
Степен 2 Умерена; ограничаване на подходящите за възрастта дейности с използване на инструменти в ежедневието (ADL).	Незабавно спрете Balversa и насочете пациента за ОП. Ако няма данни за очна токсичност, след отзвучаване подновете терапията с ердафитиниб при следващото по-ниско дозово ниво. Ако проблемът отзвучи (пълно отзвучаване или стабилизиране и безсимптомност) в рамките на 4 седмици след ОП, възобновете лечението с Balversa при следващото по-ниско дозово ниво. При възобновяване на лечението с Balversa, наблюдавайте за рецидив на всеки 1 до 2 седмици в продължение на един месец, а след това според клиничната необходимост.
Степен 3 Тежка или медицински значима, но не непосредствено застрашаваща зрението; ограничаване на полагането на грижи за себе си ADL.	Незабавно спрете лечението с Balversa и насочете пациента за ОП. Ако състоянието отзвучи (пълно отзвучаване или стабилизиране и безсимптомност) в рамките на 4 седмици, приемът на Balversa може да се възобнови с 2 нива на дозата по-ниско. При възобновяване на лечението с Balversa, наблюдавайте за рецидив на всеки 1 до 2 седмици в продължение на един месец, а след това според клиничната необходимост. Обмислете окончателно преустановяване на лечението с Balversa при рецидив.
Степен 4 Последици, застрашаващи зрението; слепота (20/200 или по-лош резултат).	Преустановете окончателно лечението с Balversa. Наблюдавайте до пълното отзвучаване или стабилизиране.

^a CSR-централна серозна ретинопатия, вж. точка 4.4

Промени на ноктите, кожата и лигавиците

При лечение с Balversa са наблюдавани промени на ноктите, кожата и лигавиците. Лечението с Balversa трябва да бъде преустановено или променено въз основа на свързаната с ердафитиниб токсичност, както е описано в Таблица 4.

Таблица 4: Препоръчителни промени в дозата при нежелани реакции от страна на ноктите, кожата и лигавиците при употреба на Balversa

Тежест на нежеланата реакция	Balversa
<i>Нарушение на ноктите</i>	<i>Дозиране на Balversa</i>
Степен 1	Продължете лечението с Balversa в досегашната доза.
Степен 2	Спрете Balversa с повторна оценка след 1-2 седмици. При първа поява и отзвучаване до степен ≤ 1 или до изходно ниво в рамките на 2 седмици, започнете отново със същата доза. Ако събитието се повтори или са необходими повече от 2 седмици, за да отзвучи до степен ≤ 1 или до изходното ниво, след това започнете отново със следващата по-ниска доза.
Степен 3	Спрете лечението с Balversa с повторна оценка на клиничното състояние след 1-2 седмици. Когато отзвучи до степен ≤ 1 или до изходното ниво, започнете отново със следващата по-ниска доза.
Степен 4	Спрете лечението с Balversa.
<i>Сухота на кожата и кожна токсичност</i>	
Степен 1	Продължете лечението с Balversa в досегашната доза.
Степен 2	Продължете лечението с Balversa в досегашната доза.
Степен 3	Спрете лечението с Balversa (в продължение на до 28 дни), като всяка седмица правите повторна оценка на клиничното състояние. Когато отзвучи до степен ≤ 1 или до изходното ниво, започнете отново със следващата по-ниска доза.
Степен 4	Спрете лечението с Balversa.
<i>Орален мукозит</i>	
Степен 1	Продължете лечението с Balversa в досегашната доза.
Степен 2	Спрете лечението с Balversa, ако пациентът има други съпътстващи нежелани реакции от степен 2, свързани с ердафитиниб. Спрете лечението с Balversa, ако при пациента симптомите не се овладяват повече от седмица. Ако лечението с Balversa е спряно, направете повторна оценка след 1-2 седмици. Ако това е първата проява на токсичност и тя отзвучи до степен ≤ 1 или до изходно ниво в рамките на 2 седмици, започнете отново със същата доза. Ако събитието се повтори или са необходими повече от 2 седмици, за да отзвучи до степен ≤ 1 или до изходното ниво, тогава започнете отново със следващата по-ниска доза.
Степен 3	Спрете лечението с Balversa с повторна оценка на клиничното състояние след 1-2 седмици. Когато отзвучи до степен ≤ 1 или до изходното ниво, започнете отново със следващата по-ниска доза.
Степен 4	Спрете лечението с Balversa.
<i>Сухота в устата</i>	
Степен 1	Продължете лечението с Balversa в досегашната доза.
Степен 2	Продължете лечението с Balversa в досегашната доза.

Степен 3	Спрете лечението с Balversa (в продължение на до 28 дни), като всяка седмица правите повторна оценка на клиничното състояние. Когато отзвучи до степен ≤ 1 или до изходното ниво, започнете отново със следващата по-ниска доза.
----------	--

Таблица 5: Препоръчителни промени в дозата при други нежелани реакции при употреба на Balversa

Други нежелани реакции^a	
Степен 3	Спрете лечението с Balversa до отзвучаване на токсичността до степен 1 или до изходното ниво, след това може да подновите лечението с Balversa със следващата по-ниска доза.
Степен 4	Преустановете окончателно.

^a Степенуване за коригиране на дозата с използване на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAEv5.0).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационните фармакокинетични (ФК) анализи не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Няма данни от употребата на Balversa при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане трябва да се обмисли алтернативно лечение (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Има ограничени данни от употребата на Balversa при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане трябва да се обмисли алтернативно лечение (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Специално коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст не се счита за необходимо (вж. точка 5.2).

Има ограничени данни при пациенти на възраст над 85 години.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ердатифиниб в педиатричната популация за лечение на уротелен карцином. Безопасността и ефикасността на ердафитиниб при педиатрични пациенти (на възраст <18 години) не са установени. Наличните понастоящем данни за безопасност са описани в точка 4.8.

Начин на приложение

Balversa е за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели със или без храна по едно и също време всеки ден.

Употребата на грейпфрут или севилски портокали по време на приема на Balversa трябва да се избягва поради силното инхибиране на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на очите

Преди започване на лечението с Balversa трябва да се извърши първоначален офталмологичен преглед, включващ тест с решетката на Amsler, фундоскопия, зрителна острота и, ако е възможно, оптична кохерентна томография (ОКТ).

Balversa може да причини нарушения на очите, включително централна серозна ретинопатия (CSR) (групов термин, включващ отлепване на пигментния епител на ретината (RPED)), което води до дефект на зрителното поле (вж. точки 4.7 и 4.8). Общата честота на централна серозна ретинопатия е по-висока при пациенти на възраст ≥ 65 години (33,3%) в сравнение с пациенти на възраст < 65 години (28,8%). Случаи на RPED се съобщават по-често при пациенти на възраст ≥ 65 години (6,3%) в сравнение с пациенти на възраст < 65 години (2,1%). Препоръчва се внимателно клинично наблюдение при пациенти на възраст 65 и повече години, както и при пациенти, които имат клинично значими очни заболявания, като нарушения на ретината, включително, но не само, централна серозна ретинопатия, дегенерация на макулата/ретината, диабетна ретинопатия и предишно отлепване на ретината (вж. точка 4.8).

Симптоми на сухо око се появяват при 16,7% от пациентите по време на лечението с Balversa, като при 0,3% от пациентите те са от степен 3 или 4 (вж. точка 4.8). Всички пациенти трябва да получават профилактика за сухота или лечение на очите с вещества, които облекчават дразненето и възпалението в очите (например изкуствени слъзи, хидратиращи или лубрикантни гелове или мази) най-малко на всеки 2 часа през времето на бодърстване. Тежката сухота в очите, свързана с лечението, трябва да бъде оценена от офталмолог.

Извършвайте ежемесечни офталмологични прегледи, включително тест с решетката на Amsler, през първите 4 месеца от лечението и на всеки 3 месеца след това, както и спешно по всяко време при симптоми, свързани със зрението (вж. точка 4.2). Ако се наблюдават някакви отклонения, следвайте указанията за лечение, посочени в Таблица 3. Офталмологичният преглед трябва да включва оценка на зрителната острота, изследване с шлицова лампа, фундоскопия и оптична кохерентна томография. Пациентите, които подновяват лечението с Balversa след очно нежелано събитие, трябва да се наблюдават внимателно, включително с клинични офталмологични прегледи.

Лечението с Balversa трябва да се спре при поява на CSR и окончателно да се преустанови, ако тя не отзвучи в рамките на 4 седмици или ако е от степен 4 по тежест. При очни нежелани реакции следвайте указанията за промяна на дозата (вж. точка 4.2 „Лечение на нарушения на очите“).

Хиперфосфатемия

Balversa може да причини хиперфосфатемия. Продължителната хиперфосфатемия може да доведе до минерализация на меките тъкани, кожна калциноза, неуремична калцифилаксия, хипокалциемия, анемия, вторичен хиперпаратиреоидизъм, мускулни крампи, гърчова активност, удължаване на QT интервала и аритмии. Съобщава се за хиперфосфатемия рано по време на лечението с Balversa, като повечето събития се появяват през първите 3-4 месеца, а събитията от степен 3 - през първия месец.

Следете за хиперфосфатемия през цялото време на лечението. Приемът на фосфати с храната (600-800 mg дневно) трябва да се ограничи и едновременната употреба на средства, които могат да повишат серумните нива на фосфатите, трябва да се избягва при нива на фосфатите в серума $\geq 5,5$ mg/dl (вж. точка 4.2). Не се препоръчва добавяне на витамин D при пациенти, получаващи ердафитиниб, поради потенциалния принос за повишаване на серумните нива на фосфати и калций.

Ако серумните фосфати са над 7,0 mg/dl, помислете за добавяне на перорално свързващо фосфатите средство до възстановяване на нивото на серумните фосфати до $< 7,0$ mg/dl. Обмислете спиране на лечението, намаляване на дозата или окончателно преустановите приема

на Balversa в зависимост от продължителността и тежестта на хиперфосфатемията съгласно Таблица 2 (вж. точка 4.2).

Употреба на продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Balversa с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, или с лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes, като антиаритмични лекарствени продукти клас IA (например хинидин, дизопирамид) или клас III (например амиодарон, соталол, ибутилид), макролидни антибиотици, SSRI (напр. циталопрам, есциталопрам), метадон, моксифлоксацин и антипсихотици (напр. халоперидол и тиоридазин).

Хипофосфатемия

По време на лечението с Balversa може да възникне хипофосфатемия. Серумното ниво на фосфатите трябва да се проследява по време на лечението с ердафитиниб и при прекъсването му. Ако нивото на серумните фосфати спадне под нормата, фосфатопонижаващата терапия и ограниченията на фосфатите в храната (ако е приложимо) трябва да се прекратят. Тежката хипофосфатемия може да се прояви с обърканост, гърчове, огнищни неврологични находки, сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, мускулна слабост, рабдомиолиза и хемолитична анемия. За промяна на дозата вижте точка 4.2. Реакциите на хипофосфатемия са от степен 3-4 при 1,0% от пациентите.

Нарушения на ноктите

Нарушения на ноктите, включително онихолиза, промяна в цвета на ноктите и паронихия, може да се появят много често при лечение с Balversa (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на токсичност на ноктите. Пациентите трябва да се посъветват относно превантивно лечение, като например добри хигиенни практики, укрепващо средство за нокти, отпускано без рецепта, ако е необходимо, и да се наблюдават за признаци на инфекция. Лечението с Balversa трябва да се прекрати или промени въз основа на токсичност, свързана с ердафитиниб, както е описано в Таблица 4.

Кожни нарушения

Кожни нарушения, включително суха кожа, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES), алопеция и сърбеж, може да се появят много често при лечение с Balversa (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават и да им се предоставят поддържащи грижи, като например избягване на ненужно излагане на слънчева светлина и прекомерна употреба на сапун и къпане. Пациентите трябва да използват редовно овлажняващи продукти и да избягват парфюмирани продукти. Лечението с Balversa трябва да се преустанови или модифицира въз основа на свързаната с ердафитиниб токсичност, както е описано в Таблица 4.

Реакции на фоточувствителност

Трябва да се внимава с излагането на слънце чрез носене на защитно облекло и/или използване на слънцезащитни продукти поради потенциалния риск от реакции на фототоксичност, свързани с лечението с Balversa.

Нарушения на лигавиците

Стоматит и сухота в устата може да се възникват много често при лечение с Balversa (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска помощ, ако симптомите се влошат. Пациентите трябва да се наблюдават и да им се предоставят поддържащи грижи, като например добра хигиена на устната кухина, изплакване на устата със сода за хляб 3 или 4 пъти дневно при необходимост и избягване на пикантни и/или кисели храни. Лечението с Balversa трябва да се преустанови или модифицира въз основа на свързаната с ердафитиниб токсичност, както е описано в Таблица 4.

Лабораторни изследвания

При пациенти, получаващи Balversa, се съобщава за повишаване на креатинина, хипонатриемия, повишаване на трансаминазите и анемия (вж. точка 4.8). По време на

лечението с Balversa трябва редовно да се изследва пълна кръвна картина и биохимия, за да се проследят тези промени.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Въз основа на механизма на действие и находките при проучвания за репродукцията при животни, ердафитиниб е ембриотоксичен и тератогенен (вж. точка 5.3). Бременните жени трябва да се уведомят за потенциалния риск за фетуса. Пациентките с репродуктивен потенциал трябва да се посъветват да използват високоефективна контрацепция преди и по време на лечението, както и в продължение на 1 месец след последната доза (вж. точка 4.6). Пациентите от мъжки пол трябва да се посъветват да използват ефективна контрацепция (напр. кондом) и да не даряват или съхраняват сперма по време на лечението и в продължение на 1 месец след последната доза Balversa (вж. точка 4.6).

Препоръчва се провеждане на тест за бременност с високочувствителен метод при жени с репродуктивен потенциал преди започване на лечението с Balversa.

Комбинация със силни или умерени инхибитори на CYP2C9 или CYP3A4

Едновременната употреба на Balversa с умерени инхибитори на CYP2C9 или силни инхибитори на CYP3A4 изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.5).

Комбинация със силни или умерени индуктори на CYP3A4

Едновременната употреба на Balversa със силни индуктори на CYP3A4 не се препоръчва. Едновременната употреба на Balversa с умерени индуктори на CYP3A4 изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.5).

Комбинация с хормонални контрацептиви

Едновременното приложение на Balversa може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви. Пациентките, използващи хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативен контрацептив, който не се повлиява от ензимни индуктори (напр. нехормонално вътрематочно устройство) или допълнителна нехормонална контрацепция (напр. кондом) по време на лечението и до 1 месец след последната доза Balversa (вж. точки 4.5 и 4.6).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху Balversa

Умерени инхибитори на CYP2C9 или силни инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение с умерен инхибитор на CYP2C9 или силен инхибитор на CYP3A4 увеличава експозицията на ердафитиниб и може да доведе до повишена токсичност, свързана с лекарството. Средните съотношения на ердафитиниб (90% CI) за C_{max} и AUC_{∞} са съответно 121% (99,9; 147) и 148% (120, 182), когато се прилага едновременно с флуконазол, умерен инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4, в сравнение със самостоятелно приложение на ердафитиниб. C_{max} на ердафитиниб е 105% (90% CI: 86,7; 127), а AUC_{∞} е 134% (90% CI: 109, 164), когато се прилага едновременно с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4 и P-gp, в сравнение с ердафитиниб самостоятелно. Обмислете употребата на алтернативни средства без или с минимален потенциал за ензимно инхибиране. Ако Balversa се прилага едновременно с умерен инхибитор на CYP2C9 или силен инхибитор на CYP3A4 (като итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, флуконазол, миконазол, церитиниб, кларитромицин, телитромицин, елвитегравир, ритонавир, паритапревир, саквинавир, нефазодон, нелфинавир, типранавир, лопинавир, амиодарон, пиперин), намалете дозата на Balversa до следващата по-ниска доза въз основа на поносимостта (вж. точка 4. 2). Ако приложението на умерения инхибитор на CYP2C9

или на силния инхибитор на CYP3A4 се преустанови, дозата на Balversa може да се коригира според поносимостта (вж. точка 4.4).

Грейпфрут или севилски портокали трябва да се избягват по време на приема на Balversa поради силното инхибиране на CYP3A4 (вж. точка 4.2).

Силни индуктори на CYP3A4

Едновременно приложение с карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4 и слаб индуктор на CYP2C9, води до намаляване на експозицията на ердафитиниб. Средните съотношения на C_{max} и AUC_{∞} за ердафитиниб са съответно 65,4% (90% CI: 60,8; 70,5) и 37,7 % (90% CI: 35,4; 40,2) при едновременно приложение с карбамазепин спрямо ердафитиниб самостоятелно.

Избягвайте едновременното приложение на Balversa със силни индуктори на CYP3A4 (като апалутамид, ензалутамид, лумакафтор, ивонидениб, митотан, рифапентин, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион). Ако Balversa се прилага едновременно с умерен индуктор на CYP3A4 (като дабрафениб, бозентан, ценобамат, елаголикс, ефавиренц, етравирин, лорлатиниб, митапиват, модафинил, пексидартиниб, фенобарбитал, примидон, репотрекитиниб, рифабутин, соторасиб, телотристат етил), дозата трябва да се увеличи предпазливо с 1 до 2 mg и да се коригира постепенно на всеки две до три седмици въз основа на клинично наблюдение за нежелани реакции, като не трябва да надвишава 9 mg. Ако умереният индуктор на CYP3A4 се преустанови, дозата на Balversa може да се коригира според поносимостта (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ефект на Balversa върху други лекарствени продукти

Основни субстрати на изоформите на CYP (включително хормонални контрацептиви)

Средните съотношения на C_{max} и AUC_{∞} за мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4) са съответно 86,3% (90% CI: 73,5; 101) и 82,1% (90% CI: 70,8; 95,2) при едновременно приложение с ердафитиниб в сравнение с мидазолам самостоятелно. Ердафитиниб не оказва клинично значим ефект върху ФК на мидазолам. Не може да се изключи обаче, че индукцията на CYP3A4 след самостоятелно приложение на Balversa или едновременно приложение на други индуктори на CYP3A4 заедно с Balversa може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви. Пациентките, използващи хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативно контрацептивно средство, което не се влияе от ензимни индуктори (напр. нехормонално вътрешно устройство) или допълнителна нехормонална контрацепция (напр. кондом) по време на лечението и до 1 месец след последната доза Balversa (вж. точка 4.4).

Субстрати на Р-глицопротеин (P-gp)

Ердафитиниб е инхибитор на P-gp. Едновременното приложение на Balversa със субстрати на P-gp може да увеличи системната им експозиция. Пероралните субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс (като колхицин, дигоксин, дабигатран и апиксабан) трябва да се приемат поне 6 часа преди или след ердафитиниб, за да се сведе до минимум потенциалът за взаимодействия.

Субстрати на транспортера на органични катиони 2 (OCT2)

Средните съотношения на C_{max} и AUC_{∞} за метформин (чувствителен субстрат на OCT2) са съответно 109% (90% CI: 90,3; 131) и 114% (90% CI: 93,2; 139) при едновременно приложение с ердафитиниб спрямо метформин самостоятелно. Ердафитиниб няма клинично значим ефект върху ФК на метформин.

Лекарствени продукти, които могат да променят нивата на фосфатите в серума

При пациенти, получаващи Balversa, лекарствени продукти, които могат да променят нивата на серумните фосфати, трябва да се избягват до оценка на нивото на фосфатите в серума между 14 и 21 дни след започване на лечението поради потенциалното влияние върху решението за възходящо титриране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Въз основа на механизма на действие и находките при проучвания за репродукцията при животни, ердафитиниб може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Пациентките с детероден потенциал трябва да се посъветват да използват високоефективна контрацепция преди и по време на лечението, както и в продължение на 1 месец след последната доза Balversa. Пациентите от мъжки пол трябва да се посъветват да използват ефективна контрацепция (напр. кондом) и да не даряват или съхраняват сперма по време на лечението и в продължение на 1 месец след последната доза Balversa.

Едновременното приложение на Balversa може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви. Пациентките, използващи хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативен контрацептив, който не се повлиява от ензимни индуктори (напр. нехормонално вътрематочно устройство) или допълнителна нехормонална контрацепция (напр. кондом) по време на лечението и 1 месец след последната доза Balversa (вж. точка 4.5).

Тест за бременност

Препоръчва се провеждане на тест за бременност с високочувствителен метод при жени с репродуктивен потенциал преди започване на лечението с Balversa.

Бременност

Липсват данни от употребата на ердафитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие и находките при проучвания за репродукцията при животни, Balversa не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с ердафитиниб.

Ако Balversa се използва по време на бременност или ако пациентката забременее по време на приема на Balversa, уведомете пациентката за потенциалната опасност за фетуса и я консултирайте относно клиничните и терапевтичните възможности. Пациентките трябва да се посъветват да се свържат със своя медицински специалист, ако забременеят или има съмнение за бременност по време на лечението с Balversa и до 1 месец след това.

Кърмене

Липсват данни за наличието на ердафитиниб в кърмата или за ефектите на ердафитиниб върху кърмачето или върху образуването на кърма.

Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение и в продължение на 1 месец след последната доза Balversa.

Фертилитет

Липсват данни за въздействието на ердафитиниб върху фертилитета при хора. С ердафитиниб не са провеждани специални проучвания за фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Въз основа на предварителната оценка на фертилитета при общи проучвания при животни (вж. точка 5.3) и на фармакологията на ердафитиниб, не може да се изключи увреждане на мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Balversa повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При инхибиторите на FGFR и при лечението с Balversa са наблюдавани нарушения на очите като централна серозна ретинопатия или кератит. Ако пациентите получат свързани с лечението симптоми, засягащи зрението им, се препоръчва да не шофират и да не работят с машини, докато ефектът отзвучи (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са хиперфосфатемия (78,5%), диария (55,5%), стоматит (52,8%), сухота в устата (39,9%), намален апетит (31,7%), суха кожа (28,0%), централна серозна ретинопатия (28,0%), анемия (28,2%), запек (27,3%), дисгеузия (26,3%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES) (25,5%), алопеция (23,2%), астения (23,0%), повишена аланин аминотрансфераза (21,7%), онихолиза (21,7%), умора (20,3%), гадене (18,6%), понижено тегло (18,4%), повишена аспартат аминотрансфераза (18,0%), сухота в очите (16,7%), промяна в цвета на ноктите (15,9%), повръщане (13,8%), повишен креатинин в кръвта (13,8%), хипонатриемия (13,4%), паронихия (12,5%), дистрофия на ноктите (11,9%), онихомадеза (11,5%), епистаксис (10,6%), нарушение на ноктите (10,2%) и коремна болка (10,0%).

Най-честите нежелани реакции от степен 3 или по-висока са стоматит (10,6%), хипонатриемия (8,8%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (7,9%), онихолиза (4,8%), диария (4,0%), хиперфосфатемия (2,9%), намален апетит (2,5%) и дистрофия на ноктите (2,5%).

Свързани ТЕАЕ от степен 3 или 4 (47,6% спрямо 43,5%) и свързани сериозни нежелани събития (14,6% спрямо 10,5%) се съобщават по-често при пациенти на 65 и повече години спрямо пациенти на възраст <65 години.

Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, се наблюдават при 59,7% от пациентите.

Най-честите нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, са стоматит (15,4%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (9,6%), онихолиза (7,3%) и хиперфосфатемия (5,2%).

Нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, възникват при 19,4% от пациентите.

Отлепване на пигментния епител на ретината (1,7%) и стоматит (1,5%) са най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност се основава на обобщени данни от 479 пациенти с локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином, лекувани с Balversa в клинични проучвания. Пациентите са лекувани с Balversa с начална доза 8/9 mg перорално веднъж дневно. Медианата на продължителността на лечение е 4,8 месеца (диапазон от 0,1 до 43,4 месеца).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу в Таблица 6 по категории по честота. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6: Нежелани реакции, установени в клиничните проучвания

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на ендокринната система	чести	хиперпаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести	хиперфосфатемия, хипонатриемия, намален апетит
	чести	хиперкалциемия, хипофосфатемия
Нарушения на нервната система	много чести	дисгеузия
Нарушения на очите	много чести	централна серозна ретинопатия ^a , сухо око
	чести	улцерозен кератит, кератит, конюнктивит, ксерофталмия, катаракта, блефарит, засилено съзене
Съдови нарушения	нечести	съдова калцификация
	много чести	епистаксис

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	сухота в носа
Стомашно-чревни нарушения	много чести	диария, стоматит ^б , сухота в устата, запек, гадене, повръщане, коремна болка
	чести	диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	много чести	паронихия, онихолиза, онихомадеза, дистрофия на ноктите, нарушение на ноктите, промяна на цвета на ноктите, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, алоpecia, суха кожа
	чести	онихалгия, онихоклазия, набраздяване на ноктите, кожни фисури, сърбеж, ексфолиация на кожата, ксеродермия, хиперкератоза, кожна лезия, екзема, обрив
	нечести	кървене от нокътното ложе, дискомфорт на ноктите, атрофия на кожата, палмарен еритем, кожна токсичност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	чести	остро увреждане на бъбреците, бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност
Хепатобилиарни нарушения	чести	чернодробна цитолиза, нарушение на чернодробната функция, хипербилирубинемия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	астения, умора
	нечести	сухота на лигавиците
Нарушения на кръвта и лимфната система	много чести	анемия
Изследвания	много чести	намалено тегло, повишен креатинин в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза

^а Централната серозна ретинопатия включва отлепване на ретината, отлепване на стъкловидното тяло, оток на ретината, ретинопатия, хориоретинопатия, отлепване на пигментния епител на ретината, отлепване на пигментния епител на макулата, отлепване на макулата, серозно отлепване на ретината, субретинална течност, удебеляване на ретината, хориоретинит, серозна ретинопатия, макулопатия, хоридален излив, замъглено зрение, нарушение на зрението, намалена зрителна острота.

^б Стоматит включва разязвяване на устата.

Описание на избрани нежелани реакции

Централна серозна ретинопатия (CSR)

Нежелани реакции като CSR се съобщават при 31,5% от пациентите с 51 дни медиана на времето до първата поява на събитие от всякаква степен (вж. точка 4.4). Най-често съобщаваните събития са замъглено зрение, хориоретинопатия, отлепване на RPE, намалена зрителна острота, нарушение на зрението, отлепване на ретината, ретинопатия и субретинална течност. При 2,7% от пациентите се съобщава за CSR от степен 3 или 4. Повечето събития на централна серозна ретинопатия възникват през първите 90 дни от лечението. Към момента на заключване на данните CSR е отзвучала при 43,0% от пациентите. При пациентите с CSR при 11,3% е прекъснато приложението, а при 14,6% е намалена дозата. При 3,3% от пациентите лечението с Balversa е преустановено поради отлепване на RPE (1,7%), хориоретинопатия (0,6%), намалена зрителна острота (0,6%), макулопатия (0,4%), замъглено зрение (0,2%), увреждане на зрението (0,2%), отлепване на ретината (0,2%) и субретинална течност (0,2%).

Други нарушения на очите

Нарушения на очите (различни от централна серозна ретинопатия) се съобщават при 36,3% от пациентите. Най-често съобщаваните събития са сухо око (16,7%), конюнктивит (9,8%) и засилено слъзоотделяне (9,2%). При 4,8% от участниците със събития се е наложило намаляване на дозата, а при 6,7% - прекъсване на приложението. При 1,3% от тях лечението с

ердафитиниб е преустановено поради нарушения на очите. Медианата на времето до първата поява на нарушения на очите е 53 дни (вж. точка 4.4).

Нарушения на ноктите

При 62,6% от пациентите се съобщават нарушения на ноктите. Най-често съобщаваните събития включват онихолиза (21,7%), промяна в цвета на ноктите (15,9%), паронихия (12,5%), дистрофия на ноктите (11,9%) и онихомадеза (11,5%). Честотата на нарушенията на ноктите се увеличава след първия месец на експозиция. Медианата на времето до появата на нарушение на ноктите от всякаква степен е 63 дни.

Нарушения на кожата

Кожни нарушения се съобщават при 54,5% от пациентите. Най-често съобщаваните събития са суха кожа (28%) и синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (25,5%). Медианата на времето до появата на кожно нарушение от която и да е степен е 47 дни.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения се съобщават при 83,9% от пациентите. Най-често съобщаваните събития са диария (55,5%), стоматит (52,8%) и сухота в устата (39,9%). Медианата на времето до появата на стомашно-чревно нарушение от всяка степен е 15 дни.

Хиперфосфатемия и минерализация на меките тъкани

Ердафитиниб може да причини хиперфосфатемия. Повишаването на фосфатните концентрации е очакван и преходен фармакодинамичен ефект (вж. точка 5.1). Хиперфосфатемия се съобщава като нежелано събитие при 78,5% от пациентите, лекувани с Balversa. За хиперфосфатемия се съобщава в началото на лечението с ердафитиниб, като събития от степен 1-2 обикновено настъпват през първите 3 или 4 месеца, а събития от степен 3 - през първия месец. Медианата на времето на поява на хиперфосфатемия от всякаква степен е 16 дни. Съдова калцификация се наблюдава при 0,2% от пациентите, лекувани с Balversa (вж. точка 4.2). Хиперкалциемия и хиперпаратиреоидизъм се наблюдават съответно при 6,1% и 2,9% от пациентите, лекувани с Balversa (вж. Таблица 2 в точка 4.2).

Хипофосфатемия

Ердафитиниб може да причини хипофосфатемия. Хипофосфатемия се наблюдава при 5,6% от пациентите. Реакциите на хипофосфатемия са от степен 3-4 при 1,0% от пациентите. Медианата на времето до поява на степен 3 е 140 дни. Нито едно от събитията не е било сериозно, не е довело до прекратяване на лечението или намаляване на дозата. Прекъсване на приложението е настъпило при 0,2% от пациентите.

Отклонения в лабораторните резултати

Отклонения в лабораторните резултати (различни от хиперфосфатемията, която е описана отделно) се наблюдават при 53,4% от пациентите. Най-често съобщаваните лабораторни отклонения са анемия (28,2% (135 пациенти), медиана на времето до поява 44 дни; 38,5% (52/135) отзвучават), повишена аланин аминотрансфераза (21,7% (104 пациенти), медиана на времето до поява 41 дни; 75% (78/104) отзвучават), повишена аспартат аминотрансфераза (18% (86 пациенти), медиана на времето до поява 37 дни; 73,3% (63/68) отзвучават), повишен креатинин в кръвта (14,2% (68 пациенти); медиана на времето до поява 57 дни; 44,1% (30/68) отзвучават) и хипонатриемия (13,4% (64 пациенти); медианата на времето до появата 55 дни; 51,6% (33/64) отзвучават).

Педиатрична популация

Съобщено е за ускоряване на растежа и епифизиолиза на главата на бедрената кост при педиатрични пациенти (на възраст <18 години) приемащи ердафитиниб за не одобрено показание в клинични изпитвания и при тези, на които той е прилаган извън условията на разрешението за употреба при постмаркетингови условия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот при предозиране на Balversa. В случай на предозиране, спрете Balversa, започнете общи поддържащи мерки, докато клиничната токсичност намалее или отзвучи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата.
АТС код: L01EN01

Механизъм на действие

Ердафитиниб е инхибитор на фамилията рецепторни тирозин кинази за фибробластния растежен фактор (FGFR).

Фармакодинамични ефекти

Фосфати в серума

Ердафитиниб повишава концентрацията на серумните фосфати - вторичен ефект от инхибирането на FGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

Клинична ефикасност

Ефикасността на Balversa е оценена в проучване BLC3001, рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза 3 с 1 кохорта за оценка на общата преживяемост (OS) при ердафитиниб спрямо химиотерапия (доцетаксел или винфлунин) при пациенти с авансирал (нерезектабилен или метастазирал) уротелен карцином с избрани FGFR промени, при които има прогресия след 1 или 2 предходни лечения, поне 1 от които включва инхибитор на рецептор за програмирана клетъчна смърт -1 (PD-1) или лиганд на рецептора за програмирана клетъчна смърт -1 (PD-L1) (анти-PD-(L)-1), използвани при локално авансирал нерезектабилен или метастазирал карцином. Счита се, че пациенти, които са получили неoadювантна или адювантна химиотерапия или имунотерапия и са показали прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца от последната доза, са получили системна терапия в условия на метастази. Пациентите с неконтролирано сърдечносъдово заболяване в рамките на предходните 3 месеца или с удължаване на QTc степен 2 или по-висока (≥ 481 ms) и влошено заздравяване на рани, както и пациенти с централна серозна ретинопатия или отлепване на ретиналния пигментен епител от всяка степен, са изключени от проучването.

Основните данни за ефикасност се основават на 266 пациенти, които са получили предходно лечение с анти-PD-(L)1 и са рандомизирани за лечение с ердафитиниб (8 mg с индивидуализирано възходящо титриране до 9 mg, ако нивото на серумните фосфати е $< 9,0$ mg/dl и няма свързана с лекарството токсичност) спрямо химиотерапия (доцетаксел 75 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици или винфлунин 320 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици).

В проучването се изисква пациентите, които отговарят на условията, да имат поне 1 от следните фузии на FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 или 1 от следните мутации на гена FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Молекулярната допустимост е определена въз основа на резултати от централно (74,6%) или локално (25,4%) изследване на FGFR. Туморните проби са изследвани за генетични промени на FGFR с

помощта на кит Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR в централната лаборатория. Локалните исторически изследвания на туморни или кръвни проби се основават на локални изследвания за секвениране от следващо поколение (NGS). Сред ограничения брой пациенти, обхванати от локални изследвания, които имат налични туморни проби за потвърдително изследване, се наблюдава 75,6% съответствие с централното изследване.

В кохортата на проучването 99,2% от пациентите имат генетични промени на FGFR (2 пациенти нямат изменения на FGFR: 80,8% от пациентите имат мутации на FGFR3, 16,5% от пациентите имат фузии на FGFR3, а 1,9% от пациентите имат и мутации, и фузии на FGFR3). В тази кохорта на проучването не са наблюдавани пациенти с изменения на FGFR2. Тумор, съдържащ чувствителни генетични промени на FGFR3, е тумор с поне 1 от следните фузии на FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 или 1 от следните мутации на гена FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Всички пациенти в проучваната кохорта с изменения на FGFR имат поне 1 изменение на FGFR3. FGFR3-S249C е най-разпространената промяна (46,6%), следвана от FGFR3-Y373C (16,9%) и фузия FGFR3-TACC3 (9,8%).

Демографските характеристики са балансирани в групите, лекувани с ердафитиниб и с химиотерапия. Медианата на възрастта при пълния скрининг е 67 години (диапазон: 32-86 години). По-голямата част от пациентите са на 65 или повече години: 19,9% от 65 до 69 години, 19,9% от 70 до 74 години, 21,1% - 75 или повече години. По-голямата част от пациентите са мъже (71,4%), бели (54,1%) и от Европа (60,9%).

Всички пациенти имат преходноклетъчен карцином, като малък процент (5,3%) от пациентите имат незначителни компоненти (общо <50%) с вариантна хистология. Първичната локализация на тумора е горният тракт при 33,5% от пациентите и долният тракт при 66,5%. Пациентите на изходно ниво имат ECOG скор 0 (42,9%), 1 (47,7%) или 2 (9,4%).

Всички пациенти са получили най-малко 1 предходна линия на противоракова терапия, която трябва да е включвала анти-PD-(L)-1. Най-често получаваните анти-PD-(L)-1 терапии включват пембролизумаб (35,3%), авелумаб (22,2%) и атезолизумаб (19,5%). Не се изисква предходно лечение с химиотерапия, но по-голямата част от пациентите (89,1%) са получили най-малко една линия предходна химиотерапия. Почти всички пациенти са получили химиотерапия на базата на платина (89,7% в групата с ердафитиниб, 85,4% в групата с химиотерапия): най-често цисплатин (55,9% в групата с ердафитиниб, 45,4% в групата с химиотерапия), следван от карбоплатин (27,2% в групата с ердафитиниб, 31,5% в групата с химиотерапия).

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост. Оценката на рентгенографския отговор се извършва от изследователите съгласно RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори, версия 1.1)) до прогресия на заболяването, непоносима токсичност, оттегляне на съгласието, решение на изследователя за преустановяване на лечението или край на проучването, което настъпи първо. Преживяемостта без прогресия (PFS), честотата на обективен отговор (ORR) и продължителността на отговора са включени като вторични крайни точки за ефикасност.

Лечението с ердафитиниб показва статистически значимо подобрене на OS при пациентите, лекувани с ердафитиниб, като ердафитиниб удължава OS в сравнение с лечението с химиотерапия (медиана на OS 12,1 спрямо 7,8 месеца) (вж. Таблица 7).

Резултатите за ефикасността са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7: Преглед на резултатите за ефикасността в проучване BLC3001 Кохорта 1

	Ердафитиниб (N=136)	Химиотерапия (N=130)
Обща преживяемост (OS)		
Брой събития (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Медиана, месеци (95% CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (95% CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	

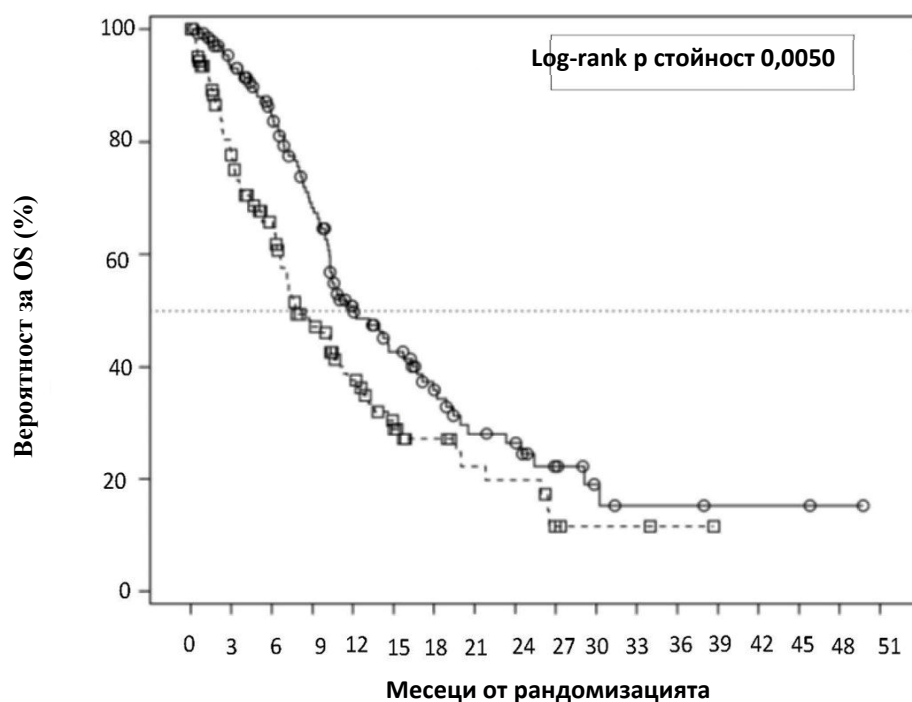
Р-стойност	0,0050	
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Брой събития (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Медиана, месеци (95% CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (95% CI)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
Р-стойност	0,0002	
Честота на обективен отговор (ORR), потвърдена		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Продължителност на отговора (DoR), оценено от изследователя, потвърдено		
Медиана, месеци (95% CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Всички представени р-стойности са двустранни.

^a Представени са повтарящи се доверителни интервали.

Кривите на Kaplan-Meier за OS за двете рамена на лечение са представени на Фигура 1.

Фигура 1. Графика на Kaplan-Meier на общата преживяемост - нестратифициран анализ (Проучване BLC3001, Кохорта 1)



Участници в риск

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

—○— Ердафитиниб ---□--- Химиотерапия

Пациенти в старческа възраст

В клиничното проучване на Balversa 60,9% от пациентите са на възраст 65 и повече години (39,8% са на възраст 65<75 години и 21,1% от пациентите са на възраст 75 и повече години). Не

се наблюдава обща разлика в ефикасността между пациентите в старческа възраст и по-младите възрастни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ердафитиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при уротелен карцином (вж. точки 4.2 и 4.8 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След еднократно и многократно прилагане веднъж дневно експозицията на ердафитиниб (максимална наблюдавана плазмена концентрация [C_{max}] и площ под кривата плазмена концентрация-време [AUC]) се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 0,5 до 12 mg. Стационарно състояние се достига след 2 седмици при приложение веднъж дневно, а средният коефициент на кумулиране е 4 пъти по-висок при пациенти с рак. След прилагане на 8 mg веднъж дневно, предложената начална доза, средните стойности (коефициент на вариация [CV%]) на C_{max} , AUC_t за ердафитиниб в стационарно състояние и минималната наблюдавана плазмена концентрация (C_{min}) са 1399 ng/ml (50,8%), 29268 ng.h/ml (59,9%) и 936 ng/ml (64,9%) при пациентите с рак. Ежедневните колебания в плазмените концентрации на ердафитиниб са ниски, като средното (CV%) съотношение пикова-най-ниска концентрация е 1,47 (23%) в стационарно състояние при приложение веднъж дневно.

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза, медианата на времето до достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) е 2,5 часа (диапазон: от 2 до 6 часа) при здрави доброволци и пероралната абсорбция е почти пълна.

Ефект на храната

Прилагането на ердафитиниб на здрави доброволци на гладно и с храна с високо съдържание на мазнини не води до клинично значими промени в C_{max} и AUC. Средните стойности на AUC_{∞} и C_{max} намаляват съответно с 6% и 14%, когато ердафитиниб се прилага едновременно с храна с високо съдържание на мазнини. Средното време за достигане на t_{max} се забавя с около 1,5 часа с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на ердафитиниб при пациенти с рак е 0,411 l/kg. Ердафитиниб се свързва в 99,7% с плазмените протеини при хора, предимно с $\alpha 1$ -киселия гликопротеин.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният път на елиминиране на ердафитиниб. Ердафитиниб се метаболизира при хора предимно чрез CYP2C9 и CYP3A4, като се образува O-деметилян основен метаболит. Приносът на CYP2C9 и CYP3A4 към общия клирънс на ердафитиниб се оценява съответно на 39% и 20%. Непромененият ердафитиниб е основната свързана с лекарството част в плазмата, няма циркулиращи метаболити.

Елиминиране

Средният общ привиден клирънс (CL/F) на ердафитиниб е 0,362 l/h при пациенти с рак. Средният ефективен полуживот на ердафитиниб при пациенти с рак е 58,9 часа.

До 16 дни след еднократно перорално приложение на изотопно маркиран [^{14}C]-ердафитиниб, 69% от дозата се открива във фекалиите (14-21% като непроменен ердафитиниб) и 19% в урината (13% като непроменен ердафитиниб) при здрави доброволци.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ердафитиниб въз основа на възрастта (21-92 години), пола, расовата принадлежност (бели, латиноамериканци/от

испански произход или азиатци), телесното тегло (36-166 kg), лека или умерена степен на бъбречно увреждане и лека или умерена степен на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ердафитиниб не е проучвана при педиатрични пациенти.

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ердафитиниб между лица с нормална бъбречна функция (абсолютна GFR-MDRD [абсолютна скорост на гломерулна филтрация с модификация на диетата при бъбречно заболяване] ≥ 90 ml/min) и лица с лека (абсолютна GFR-MDRD от 60 до 89 ml/min) и умерена степен на бъбречно увреждане (абсолютна GFR-MDRD от 30 до 59 ml/min) въз основа на популационен ФК анализ. Липсва информация за лица с тежка степен на бъбречно увреждане (абсолютна GFR-MDRD под 30 ml/min) или бъбречно увреждане, налагащо диализа, поради оскъдност на ФК данни (n=7, 0,8%).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ердафитиниб е изследвана при участници с наличие на лека (n=8) или умерена (n=8) степен на чернодробно увреждане (съответно клас А и В по Child-Pugh) и при здрави участници контроли с нормална чернодробна функция (n=8). Общата AUC_{∞} е 82% и 61% съответно при участници с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Общата C_{max} е 83% и 74% при участници съответно с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. AUC_{∞} на несвързаното вещество е 95% и 88% съответно при участници с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. C_{max} на несвързаното вещество е 96% и 105% съответно при участници с лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ердафитиниб при участници с лека (Child-Pugh А) или умерена (Child-Pugh В) степен на чернодробно увреждане и участници с нормална чернодробна функция. Фармакокинетиката на ердафитиниб при лица с тежка степен на чернодробно увреждане не е известна поради ограничените данни.

Лекарствени взаимодействия

Ефект на инхибиторите на P-гр върху ердафитиниб

Ердафитиниб е субстрат на P-гр. Не се очаква инхибиторите на P-гр да повлияят ФК на ердафитиниб по клинично значим начин.

Ефект на средства, понижаващи стомашната киселинност, върху ердафитиниб

Ердафитиниб има достатъчна разтворимост при pH в диапазон от 1 до 7,4. Не се очаква средствата, понижаващите стомашната киселинност, (напр. антиациди, H₂-антагонисти или инхибитори на протонната помпа) да повлияят бионаличността на ердафитиниб.

Ефект на севеламер върху ердафитиниб

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ердафитиниб при пациенти, приемащи севеламер.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Основните токсикологични резултати след прилагане на многократни дози ердафитиниб при плъхове и кучета са свързани с фармакологичната активност на ердафитиниб като необратим инхибитор на FGFR, включително повишен неорганичен фосфор и калций в плазмата, ектопична минерализация в различни органи и тъкани, лезии в костите/хрущялите при експозиция на ердафитиниб, по-ниска от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Атрофия на роговицата (изтъняване на роговичния епител) е наблюдавана при

плъхове и атрофия на слъзните жлези (промени в космената покривка и ноктите), както и дентални промени след 3 месеца лечение са наблюдавани при плъхове и кучета. Нарушение на фосфатната хомеостаза е наблюдавано при плъхове и кучета при експозиции, по-ниски от експозициите при хора при всички изследвани дози.

Минерализацията на меките тъкани (с изключение на минерализацията на аортата при кучетата) и хондроидната дисплазия при плъхове и кучета, и атрофията на млечните жлези при плъхове, се възстановяват частично до напълно в края на 4-седмичния период на възстановяване без лекарство.

Ердафитиниб е специфичен блокер на човешкия ген, свързан с ether-à-go-go (hERG), с проаритмично действие, което се изразява в удължена реполяризация (коригиран QT интервал) след интравенозно приложение на анестезирани кучета и морски свинчета и след перорално приложение на кучета в съзнание. Нивото без ефект представлява граница на безопасност от 2,4 спрямо клиничното стационарно състояние на свободната максимална плазмена концентрация (C_{max} , μ) при доза от 9 mg веднъж дневно.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на ердафитиниб. Ердафитиниб не се счита за генотоксичен в стандартния набор от тестове за генотоксичност на добрата лабораторна практика (ДЛП).

Репродуктивна токсичност

Ердафитиниб е тератогенен и ембриотоксичен при плъхове при експозиции, по-малки от тези при хора. Токсичността за фетуса се характеризира с дефекти на крайниците и малформации на някои основни кръвоносни съдове като аортата (вж. точки 4.4 и 4.6).

Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета при животни с ердафитиниб. При 3-месечно проучване за обща токсичност, обаче, ердафитиниб показва ефекти върху женските репродуктивни органи (некроза на жълтите тела) при плъхове при експозиция, близка до AUC при пациенти при максималната препоръчителна доза от 9 mg веднъж дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Balversa 3 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E572)

Манитол (E421)

Меглумин

Микрокристална целулоза (E460)

Филмово покритие (Opadry amb II)

Глицеролов монокаприлокапрат тип I

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран

Натриев лаурилсулфат

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Balversa 4 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E572)
Манитол (E421)
Меглумин
Микрокристална целулоза (E460)

Филмиращо покритие (Opadry amb II)
Глицеролов монокаприлокапрат тип I
Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Натриев лаурилсулфат
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Valversa 5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат (E572)
Манитол (E421)
Меглумин
Микрокристална целулоза (E460)

Филмиращо покритие (Opadry amb II)
Глицеролов монокаприлокапрат тип I
Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Натриев лаурилсулфат
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Бутилки

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от HDPE (полиетилен с висока плътност) със защитена от деца запушалка от PP (полипропилен) и индукционно запечатване. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка с 28, 56 или 84 филмирани таблетки.

Таблетки 3 mg:

- Всяка опаковка от 56 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 56 таблетки.
- Всяка опаковка от 84 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 84 таблетки.

Таблетки 4 mg:

- Всяка опаковка от 28 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 28 таблетки.
- Всяка опаковка от 56 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 56 таблетки.

Таблетки 5 mg:

Всяка опаковка от 28 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 август 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 3 mg (БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 3 mg филмирани таблетки
ердафитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg ердафитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Погълчайте таблетката цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1841/003 56 филмирани таблетки
EU/1/24/1841/004 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

balversa 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 3 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 3 mg филмирани таблетки
ердафитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 3 mg ердафитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки

84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Погълчайте таблетката цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 4 mg (БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 4 mg филмирани таблетки
ердафитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg ердафитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Погълчайте таблетката цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1841/008 28 филмирани таблетки
EU/1/24/1841/009 56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

balversa 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 4 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 4 mg филмирани таблетки
ердафитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 4 mg ердафитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Преглъщайте таблетката цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 5 mg (БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 5 mg филмирани таблетки
ердафитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ердафитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Погълчайте таблетката цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1841/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

balversa 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Balversa 5 mg филмирани таблетки
ердафитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg ердафитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Погълчайте таблетката цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1841/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Balversa 3 mg филмирани таблетки
Balversa 4 mg филмирани таблетки
Balversa 5 mg филмирани таблетки
ердафитиниб (erdafitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Balversa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Balversa
3. Как да приемате Balversa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Balversa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Balversa и за какво се използва

Balversa е противораково лекарство, което съдържа активното вещество ердафитиниб. То принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на тирозин киназата“.

Balversa се използва при възрастни за лечение на уротелен карцином (рак на пикочния мехур и пикочните пътища), който е локално напреднал (разпространил се е наоколо) и е нерезектабилен (което означава, че не може да бъде отстранен чрез операция) или метастатичен (което означава, че се е разпространил в други части на тялото).

Използва се, когато рактът има:

- промени в гена на рецептора на фибробластния растежен фактор 3“ (*FGFR3*) и
- се е влошил след лечение, известно като имунотерапия.

Balversa трябва да се използва само ако раковите клетки имат промени в *FGFR3* гена. Преди началото на лечението Вашият лекар ще изследва дали имате такива промени в гена *FGFR3*, за да се увери, че това лекарство е подходящо за Вас.

Активното вещество в Balversa, ердафитиниб, действа чрез блокиране на протеини в организма, наречени FGFR тирозин кинази. Това спомага за забавяне или спиране на растежа на раковите клетки, които имат абнормни *FGFR3* рецептори поради промени в гена *FGFR3*.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Balversa

Не приемайте Balversa

- ако сте алергични към ердафитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате Balversa, ако:

- имате повишени нива на фосфати в кръвта
- имате проблеми със зрението или очите
- сте бременна
- сте жена, която може да забременее

Проблеми с очите (зрението)

Balversa повишава риска от централна серозна ретинопатия (CSR, заболяване, при което течност се натрупва и отделя макулата - централната част на ретината в задната част на окото, което води до замъглено и изкривено зрение). Рискът от CSR е по-висок при хора на възраст над 65 години.

- Преди да започнете лечението с Balversa ще Ви бъде направен обстоен очен преглед, включващ изследвания за проверка на зрението, ретината и структурата на окото.
- Вашият лекар ще следи внимателно очите Ви, като извършва ежемесечни очни прегледи през първите 4 месеца от лечението, а след това - на всеки 3 месеца.
- Ако почувствате някакви симптоми на нарушено зрение, Вашият лекар ще извърши спешен очен преглед.
- Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на CSR, включително замъглено зрение или намалено периферно (странично) зрение, тъмно петно в централното зрение, изкривено централно зрение, при което линиите изглеждат криви или огънати, обектът изглежда по-малък или по-далеч отколкото е в действителност, цветовете изглеждат размити, през зрителното Ви поле преминават плаващи точки или петънца, проблясъци на светлина или усещане, че гледате през завеса. Вижте също точка 4 „Най-важни нежелани реакции“.
- Ако по време на лечението с Balversa получите CSR, може да се наложи Вашият лекар да спре временно лечението Ви. Той ще спре лечението окончателно, ако симптомите не отзвучат в рамките на 4 седмици или са много тежки.

По време на лечението с Balversa трябва редовно да използвате очни капки или гелове за предотвратяване и лечение на сухотата в очите.

Високи нива на фосфати в кръвта (хиперфосфатемия)

Balversa може да причини повишаване на нивата на фосфатите в кръвта (хиперфосфатемия). Това е известна нежелана реакция при Balversa, която обикновено се проявява през първите няколко седмици от началото на лечението. Това може да доведе до натрупване на минерали, като калций, в меките тъкани, кожна калциноза (натрупване на калций в кожата, което причинява твърди бучки или възли) и неуремична калциноза (рядко заболяване на кожата, което причинява болезнени кожни язви поради натрупване на калций в кръвоносните съдове).

- Вашият лекар ще следи нивата на фосфатите в кръвта Ви по време на лечението. Той може да Ви посъветва да ограничите приема на храни с високо съдържание на фосфати и да избягвате приема на други лекарства, които могат да повишат нивата на фосфатите.
- Добавките с витамин D не се препоръчват, докато приемате Balversa, тъй като това също може да допринесе за високи нива на фосфати и калций.
- Ако нивата на фосфатите в кръвта Ви станат твърде високи, Вашият лекар може да предложи да приемете лекарство, което да Ви помогне да ги контролирате.
- Ако получите високи нива на фосфати в кръвта, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на Balversa или да спре напълно лечението Ви.

- Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите следните симптоми, които може да бъдат признаци на хиперфосфатемия:
 - болезнени кожни лезии
 - мускулни крампи
 - изтръпване или
 - мравучкане около устата.

Кожни нарушения

Когато приемате Balversa, може да получите сърбеж, сухота на кожата или зачервяване, подуване, лющене или болезненост главно по дланите или стъпалата (синдром „ръка-крак“). Трябва да наблюдавате кожата си и да избягвате ненужно излагане на слънце, прекомерна употреба на сапун и къпане. Трябва да използвате редовно овлажнители и да избягвате парфюмирани продукти.

Фоточувствителност

Когато приемате Balversa, може да станете по-чувствителни към слънчевата светлина. Това може да доведе до увреждане на кожата. Трябва да бъдете внимателни и да вземате предпазни мерки, когато прекарвате време навън на слънце. Предпазните мерки може да включват носене на дрехи, които покриват кожата Ви, и използване на слънцезащитни продукти, за да се предпазите от вредните слънчеви лъчи.

Нарушения на ноктите

Когато приемате Balversa, може да се получите отделяне на ноктите от тяхното ложе, инфектиране на кожата около ноктите или промяна на цвета им. Трябва да наблюдавате ноктите си за признаци на инфекция и да прилагате профилактично лечение на ноктите, като добра хигиена и използване на средства за укрепване на ноктите, които се продават без рецепта.

Нарушения на лигавиците

Когато приемате Balversa, може да получите сухота в устата и/или рани в устата. Трябва да спазвате добра устна хигиена и да избягвате пикантни или кисели храни, докато приемате Balversa.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца и юноши. Това е така, защото данните от употребата на Balversa в тази възрастова група са ограничени. За повече информация вижте точка 4.

Други лекарства и Balversa

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Приемът на Balversa с някои други лекарства може да повлияе действието на Balversa и може да предизвика нежелани реакции.

Следните лекарства могат да намалят ефективността на Balversa чрез намаляване на количеството му в кръвта:

- карбамазепин (използван за лечение на епилепсия)
- рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
- фенитоин (използван за лечение на епилепсия)
- жълт кантарион (използван за лечение на депресия)

Следните лекарства могат да повишат риска от нежелани реакции на Balversa, като увеличат количеството му в кръвта:

- флуконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- итраконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- кетоконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- позаконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)

- вориконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- миконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- церитиниб (използван за лечение на рак на белия дроб)
- кларитромицин (използван за лечение на инфекции)
- телитромицин (използван за лечение на инфекции)
- елвитегравир (използван за лечение на СПИН)
- ритонавир (използван за лечение на СПИН)
- паритапревир (използван за лечение на хепатит)
- саквинавир (използван за лечение на СПИН))
- нефазодон (използван за лечение на депресия)
- нелфинавир (използван за лечение на СПИН))
- типранавир (използван за лечение на СПИН))
- лопинавир (използван за лечение на СПИН))
- амиодарон (използван за лечение на аритмии)
- пиперин (използван като хранителна добавка)

Balversa може да повиши риска от нежелани реакции на някои други лекарства, като увеличи количеството им в кръвта. Те включват:

- мидазолам (използван за лечение на гърчове)
- хормонални контрацептиви
- колхицин (използван за лечение на подагра)
- дигоксин (използван за лечение на някои аритмии или сърдечна недостатъчност)
- дабигатран (използван като средство за разреждане на кръвта)
- апиксабан (използван като средство за разреждане на кръвта)

Balversa с храна

Не приемайте Balversa с грейпфрут или севилски портокали (горчиви портокали) - това включва консумирането им, пиенето на сок или приемането на хранителна добавка, която може да ги съдържа. Това е така, защото може да се увеличи количеството на Balversa в кръвта Ви.

Бременност, контрацепция и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар **преди** употребата на това лекарство.

Информация за жени

- Бременност
 - Balversa може да увреди нероденото Ви бебе.
 - Не трябва да приемате Balversa по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви каже нещо друго.
 - Не трябва да забременявате по време на лечение с Balversa и в продължение на 1 месец след последната доза Balversa.
 - Кажете веднага на Вашия лекар, ако забременеете.
- Тест за бременност
 - Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност преди да започнете лечение с Balversa.
- Контрацепция
 - Balversa може да намали ефективността на някои методи за предпазване от забременяване. Говорете с Вашия лекар относно подходящ начин за предпазване от забременяване, докато приемате Balversa. Жените, които могат да забременеят, трябва да прилагат високоефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 1 месец след лечението с Balversa.

- **Кърмене**
 - Не кърмете по време на лечение с Balversa и в продължение на 1 месец след последната доза на това лекарство.

Информация за мъже

Мъжете трябва да прилагат ефективна контрацепция (кондом), докато се лекуват с Balversa и в продължение на 1 месец след последната доза. Също така не трябва да дарявате или съхранявате сперма по време на лечение и в продължение на 1 месец след последната доза.

Шофиране и работа с машини

При пациенти, приемащи Balversa, се съобщават проблеми с очите. Ако имате проблеми, които засягат зрението Ви, не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато зрението Ви не се нормализира.

Balversa съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Balversa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

Вашият лекар ще изчисли дозата Ви и колко често трябва да приемате това лекарство.

- Препоръчителната начална доза Balversa е 8 mg веднъж дневно през устата.
 - Може да се наложи да приемете една таблетка от 5 mg и една таблетка от 3 mg или две таблетки от 4 mg, за да получите тази доза.

След около 2 седмици прием на Balversa Вашият лекар ще направи кръвно изследване. Това се прави, за да се провери нивото на фосфатите в кръвта.

- Въз основа на резултатите от това изследване и в зависимост от това дали имате нежелани реакции или не Вашият лекар може да увеличи дозата Ви на 9 mg дневно.

Лекарят може също да реши да намали дозата, ако имате някои нежелани реакции като например рани в устата, зачервяване, подуване, белене или болезненост, предимно на дланите или стъпалата, отделяне на ноктите от нокътното ложе, високо ниво на фосфати в кръвта.

Прием на това лекарство

- Гълтайте таблетките Balversa цели.
- Може да приемате това лекарство със или без храна.
- Опитайте се да приемате това лекарство по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да го приемате.
- Ако повърнете, не приемайте друга таблетка. Вземете следващата доза в обичайното време на следващия ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Balversa

Ако сте приели твърде много Balversa, обадете се на Вашия лекар или веднага отидете в спешния кабинет на най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Balversa

- Ако сте пропуснали доза, вземете я възможно най-скоро в същия ден. Вземете обичайната Ви доза Balversa на следващия ден.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Balversa

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-важните нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

Централна серозна ретинопатия (**много честа**: може да засегне повече от 1 на 10 души)

Следните симптоми може да бъдат признаци на CSR:

- замъглено зрение или намалено периферно (странично) зрение
- тъмно петно в централното Ви зрение
- изкривено централно зрение, при което линиите изглеждат криви или огънати
- обекти, които изглеждат по-малки или по-далечни отколкото са в действителност
- цветовете изглеждат размити
- плаващи точки или петънца, минаващи през зрителното Ви поле, проблясваща светлина или усещане за гледане през завеса.

Хиперфосфатемия (**много честа**: може да засегне повече от 1 на 10 души)

- Следният симптом може да бъде признак на хиперфосфатемия:
- високо ниво на фосфати в кръвта

Нарушения на ноктите (**много чести**: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Следните симптоми може да бъдат признаци на нарушения на ноктите:

- ноктите се отделят от тяхното ложе (онихолиза)
- инфектирана кожа около ноктите (паронихия)
- нарушено образуване на ноктите (нарушение на ноктите)
- променен цвят на ноктите

Нарушения на кожата (**много чести**: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Следните симптоми може да бъдат признаци на нарушения на кожата:

- зачервяване, подуване, белене или болезненост главно по дланите или стъпалата (синдром „ръка-крак“)
- косопад (алопеция)
- сухота на кожата

Нарушения на лигавиците (**много чести**: може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Следните симптоми може да бъдат признаци на нарушения на лигавиците:

- рани в устата (стоматит)
- сухота в устата

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някои от горните признаци на централна серозна ретинопатия, хиперфосфатемия, нарушения на ноктите, нарушения на кожата или нарушения на лигавиците.

Вашият лекар може да поиска да спрете приема на Balversa или да Ви изпрати при специалист, ако имате проблеми с очите или със зрението.

Други нежелани реакции може да възникнат със следната честота:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария
- намален апетит

- промяна във вкусовите усещания, като храната има метален, кисел или горчив вкус (дисгеузия)
- загуба на тегло
- запек
- гадене
- повръщане
- болка в стомаха
- сухота в очите
- чувство на слабост и силна умора
- ниско ниво на натрий в кръвта (хипонатриемия)
- повишено ниво на креатинин в кръвта (повишен креатинин)
- повишено ниво на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта (повишена ALT)
- повишено ниво на чернодробния ензим аспартат аминотрансфераза в кръвта (повишена AST)
- нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- кървене от носа (епистаксис)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болезнени нокти
- набраздяване или чупене на нокът или нокти
- много суха кожа
- напукана, удебелена или лющеща се кожа
- сърбеж или сърбящ кожен обрив (екзема)
- необичайно разрастване или необичаен външен вид на кожата
- обрив
- сухи или възпалени очи (конюнктивит)
- язви или възпалена предна част на окото (роговица)
- помътняване на лещата в окото (катаракта)
- зачервени и подути клепачи
- сълзящи очи
- високо ниво на калций в кръвта
- ниско ниво на фосфати в кръвта
- сухота в носа
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- рязко намаление на бъбречната функция
- високо ниво на паращитовидния хормон (PTH) (хиперпаратиреоидизъм)
- бъбречна недостатъчност
- проблеми с бъбреците (бъбречно увреждане)
- увреждане на черния дроб (чернодробна цитолиза)
- нарушена чернодробна функция
- високо ниво на билирубин в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене под ноктите
- дискомфорт или болка в ноктите
- кожна реакция
- изтъняване на кожата
- зачервяване на дланите
- сухота на лигавиците (включително на носа, устата, очите, влагалището)
- отлагания на калций в кръвоносните съдове, което може да доведе до кръвни съсиреци, кожни язви и сериозни инфекции

Говорете с Вашия лекар, ако получите някоя от горните нежелани реакции.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Balversa може да причини ускорен растеж или нарушение в растежа на тазобедрената става или увреждане при педиатрични пациенти (<18-годишна възраст). Ако Вие или Вашето дете почувствате болка в тазобедрената или колянната става или получите необяснимо накуцване, говорете с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Balversa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Balversa

- Активното вещество е ердафитиниб.
- Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg, 4 mg или 5 mg ердафитиниб.
- Другите съставки са:
 - Таблетка: кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат (E572), манитол (E421), меглумин и микрокристална целулоза (E460).
 - Филмово покритие (Opadry amb II): глицеролов монокаприлокапрат тип I, частично хидролизиран поливинилов алкохол, натриев лаурилсулфат, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) (само в таблетките от 4 mg и 5 mg), черен железен оксид (E172) (само в таблетките от 5 mg).

Как изглежда Balversa и какво съдържа опаковката

Balversa 3 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „3“ от едната страна и „EF“ от другата страна.

Balversa 4 mg филмирани таблетки са оранжеви, кръгли двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „4“ от едната страна и „EF“ от другата страна.

Balversa 5 mg филмирани таблетки са кафяви, кръгли двойноизпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна и „EF“ от другата страна.

Balversa филмирани таблетки се доставят в защитена от деца бутилка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Бутилка:

Таблетките се доставят в пластмасова бутилка със защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 28, 56 или 84 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

Таблетки 3 mg:

- Всяка опаковка от 56 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 56 таблетки.
- Всяка опаковка от 84 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 84 таблетки.

Таблетки 4 mg:

- Всяка опаковка от 28 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 28 таблетки.
- Всяка опаковка от 56 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 56 таблетки.

Таблетки 5 mg:

- Всяка опаковка от 28 филмирани таблетки съдържа една бутилка от 28 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>