

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg erdafitiniibi (*erdafitinibum*).

Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg erdafitiniibi (*erdafitinibum*).

Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg erdafitiniibi (*erdafitinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

3 mg tabletid
Kollane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõduga 7,6 mm; ühel küljel on pimetrükk „3“; teisel küljel on „EF“.

4 mg tabletid
Oranž ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõduga 8,1 mm; ühel küljel on pimetrükk „4“; teisel küljel on „EF“.

5 mg tabletid
Pruun ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõduga 8,6 mm; ühel küljel on pimetrükk „5“; teisel küljel on „EF“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Balversa monoterapia on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on tundlike FGFR3 geneetiliste muutustega mitteresetseeritav või metastaatiline uroteliaalne kartsinoom ja kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte PD-1 või PD-L1 inhibiitorit sisaldavat raviliini mitteresetseeritava või metastaatilise kartsinoomi raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Balversaga peab alustama ja jälgima vähivastase ravi kasutamise kogemusega arst.

Enne Balversa võtmist peab arstil olema kinnitus tundliku/tundlike FGFR3 geenimuutus(t)e kohta (vt lõik 5.1), mida on hinnatud CE-märgisega *in vitro* diagnostilise (IVD) mediitsiiniseadmega, millel on vastav kasutuseesmärk. Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

Balversa soovitatav algannus on 8 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

Sama annusega tuleb jätkata ja vahemikus 14...21 päeva pärast ravi alustamist tuleb hinnata seerumi fosfaadisisaldust. Kui seerumi fosfaadisisaldus on < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) ja ravimiga seotud toksilisust ei esine, tuleb annust suurendada 9 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui fosfaadisisaldus on 9,0 mg/dl või enam, järgige tabelis 2 esitatud asjakohast annuse kohandamist. Pärast 21. päeva ei tohi annuse tiitrimise otsuste langetamisel juhinduda seerumi fosfaadisisaldusest.

Kui patsient oksendab mis tahes ajal pärast Balversa võtmist, tuleb järgmine annus võtta järgmisel päeval.

Ravi kestus

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud annus

Kui Balversa annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik. Järgmisel päeval tuleb jätkata Balversa tavalise annustamisskeemiga. Lisatablette vahelejäänud annuse korvamiseks võtta ei tohi.

Annuse vähendamine ja kõrvaltoimete ravi

Soovitatav skeem annuse vähendamiseks, vt tabelid 1 kuni 5.

Tabel 1. Balversa annuse vähendamise skeem

Annus	1. annuse vähendamine	2. annuse vähendamine	3. annuse vähendamine	4. annuse vähendamine	5. annuse vähendamine
9 mg → (nt kolm 3 mg tabletti)	8 mg (nt kaks 4 mg tabletti)	6 mg (kaks 3 mg tabletti)	5 mg (üks 5 mg tablett)	4 mg (üks 4 mg tablett)	Lõpetada
8 mg → (nt kaks 4 mg tabletti)	6 mg (kaks 3 mg tabletti)	5 mg (üks 5 mg tablett)	4 mg (üks 4 mg tablett)	Lõpetada	

Hüperfosfateemia ravi

Hüperfosfateemia on FGFR inhibiitorite oodatav mööduv farmakodünaamiline toime (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1). Fosfaadisisaldus tuleb määrata enne esimest annust ja seejärel jälgida igakuiselt.

Suurenenud fosfaadisisalduste korral Balversaga ravitud patsientidel tuleb järgida tabelis 2 esitatud annuse muutmise juhiseid. Püsivalt suurenenud fosfaadisisalduste korral tuleb vajadusel kaaluda kaltsiumi mittesisaldava fosfaati siduva aine (nt sevelameerkarbonaat) lisamist (vt tabel 2).

Tabel 2. Soovitatavad Balversa annuse kohandamised seerumi fosfaadisisalduse alusel pärast annuse algset suurendamist

Seerumi fosfaadisisaldus	Balversa ravi
Kui fosfaadisisaldus on $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), piirata fosfaatide saamist koguseni 600...800 mg ööpäevas.	
< 6,99 mg/dl ($< 2,24$ mmol/l)	Jätkata Balversa võtmist praeguses annuses.
7,00...8,99 mg/dl (2,25...2,90 mmol/l)	Jätkata ravi Balversaga. Alustada fosfaati siduva aine manustamist toiduga, kuni fosfaadisisaldus on $< 7,00$ mg/dl. Annust tuleb vähendada, kui seerumi fosfaadisisaldus on püsinud $\geq 7,00$ mg/dl 2 kuu jooksul või kui esinevad täiendavad kõrvaltoimed või täiendavad elektrolüütide tasakaaluhäired, mis on seotud pikaajalise hüperfosfateemiaga.
9,00...10,00 mg/dl (2,91...3,20 mmol/l)	Lükata ravi Balversaga edasi, kuni seerumi fosfaadisisaldus taastub $< 7,00$ mg/dl (soovitatav on teha analüüse igal nädalal). Alustada fosfaati siduva aine manustamist koos toiduga, kuni seerumi fosfaadisisaldus on taastunud $< 7,00$ mg/dl. Taasalustada ravi samal annusetasemel (vt tabel 1). Annust tuleb vähendada, kui seerumi fosfaadisisaldus on püsinud $\geq 9,00$ mg/dl 1 kuu jooksul või kui esinevad täiendavad kõrvaltoimed või täiendavad elektrolüütide tasakaaluhäired, mis on seotud pikaajalise hüperfosfateemiaga.
> 10,00 mg/dl ($> 3,20$ mmol/l)	Lükata ravi Balversaga edasi, kuni seerumi fosfaadisisaldus taastub $< 7,00$ mg/dl (soovitatav on teha analüüse igal nädalal). Taasalustada ravi esimesel vähendatud annusetasemel (vt tabel 1). Kui seerumi fosfaadisisaldus on püsinud $\geq 10,00$ mg/dl > 2 nädalat, tuleb ravi Balversaga jäädavalt lõpetada. Sümptomite farmakoloogiline ravi vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).
Oluline neerufunktsiooni muutus võrreldes algväärtusega või hüperfosfateemiast tingitud 3. astme hüpokaltseemia.	Ravi Balversaga tuleb jäädavalt lõpetada. Farmakoloogiline ravi vastavalt kliinilisele vajadusele.

Silma kahjustuste ravi

Ravi Balversaga tuleb lõpetada või muuta erdafitiniibiga seotud toksilisuse alusel, nagu on kirjeldatud tabelis 3.

Tabel 3. Juhised Balversa kasutamisel esinevate silma kahjustuste raviks

Raskusaste	Balversa annuse kohandamine
1. raskusaste Asümptomaatilise või kerged sümptomid; ainult kliinilised või diagnostilised leiud või kõrvalekalle Amsleri ruudustiku testil.	Suunata silmauuringutele. Kui silmauuringuid ei ole võimalik teha 7 päeva jooksul, peatada Balversa kasutamine, kuni on võimalik teha silmauuringud. Kui silmauuringutel ei leita tõendeid silmatoksilisuse kohta, jätkata Balversaga samal annusetasemel. Kui silmauuringul diagnoositakse keratiit või võrkkesta kõrvalekalded (nt CSR ^a), peatada Balversa kasutamine kuni seisundi lahenemiseni. Kui 4 nädala pärast on seisund silmauuringul normaliseerunud, tuleb ravi taas alustada järgmise vähendatud annusega. Balversaga ravi taas alustamisel jälgida retsidiivi suhtes iga 1...2 nädala järel ühe kuu kestel ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui retsidiive ei teki, kaaluda annuse taassuurendamist.
2. raskusaste Mõõdukas; eakohaseid instrumentaalseid igapäevaelu tegevusi (<i>activities of daily living</i> , ADL) piirav.	Viivitamatult lõpetada Balversa kasutamine ja suunata silmauuringutele. Kui puuduvad tõendid toksilise toime kohta silmadele, taas alustada pärast seisundi lahenemist ravi erdafitiniibiga järgmisel vähendatud annusetasemel. Kui 4 nädala jooksul on seisund silmauuringul lahenenud (täielik taastumine või stabiliseerumine ja asümptomaatiline), taas alustada ravi Balversaga järgmisel vähendatud annusetasemel. Balversaga ravi taas alustamisel jälgida retsidiivi suhtes iga 1...2 nädala järel ühe kuu kestel ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele.
3. raskusaste Raske või kliiniliselt oluline, kuid mitte otseselt nägemist ohustav; igapäevaelu enesehooldustegevusi (<i>self-care activities of daily living</i> , ADL) piirav.	Viivitamatult lõpetada Balversa kasutamine ja suunata silmauuringutele. Kui seisund laheneb (täielik taastumine või stabiliseerumine ja asümptomaatiline) 4 nädala jooksul, võib taas alustada ravi Balversaga 2 annusetaseme võrra vähendatud annusega. Balversaga ravi taas alustamisel jälgida retsidiivi suhtes iga 1...2 nädala järel ühe kuu kestel ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele. Retsidiivi korral kaaluda Balversa ravi jäädavat lõpetamist.
4. raskusaste Nägemist ohustavad tagajärjed; pimedus (20/200 või halvem).	Ravi Balversaga tuleb jäädavalt lõpetada. Jälgida kuni täieliku lahenemiseni või stabiliseerumiseni.

^a CSR – tsentraalne seroosne retinopaatia (*central serous retinopathy*), vt lõik 4.4

Naha, küünte ja limaskestade muutused

Balversa kasutamisel on täheldatud küünte, naha ja limaskestade muutusi. Ravi Balversaga tuleb lõpetada või kohandada erdafitiniibiga seotud toksilisuse alusel, nagu kirjeldatud tabelis 4.

Tabel 4. Soovitavad Balversa annuse kohandamised küünte, naha ja limaskestade kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime raskus	Balversa
Küünekahjustus	Balversa annuse kohandamine
1. raskusaste	Jätkata Balversa praeguse annusega.
2. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine ja hinnata uuesti 1...2 nädala pärast. Kui on tegemist esimese korraga, mis laheneb ≤ 1. raskusastmeni või ravieelseni 2 nädala jooksul, taas alustada ravi sama annusega. Kui on tegemist retsidiiviga või lahenemiseks ≤ 1. raskusastmeni või ravieelseni kulub > 2 nädalat, taas alustada ravi järgmise vähendatud annusega.

3. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine ja hinnata uuesti 1...2 nädala pärast. Kui laheneb ≤ 1 . raskusastmeni või ravieelseni, taasalustada ravi järgmise vähendatud annusega.
4. raskusaste	Lõpetada Balversa kasutamine.
Kuiv nahk ja nahatoksilisus	
1. raskusaste	Jätkata Balversa praeguse annusega.
2. raskusaste	Jätkata Balversa praeguse annusega.
3. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine (kuni 28 päevaks), hinnates patsiendi kliinilist seisundit üks kord nädalas. Kui laheneb ≤ 1 . raskusastmeni või ravieelseni, taasalustada ravi järgmise vähendatud annusega.
4. raskusaste	Lõpetada Balversa kasutamine.
Suuõõne mukosiit	
1. raskusaste	Jätkata Balversa praeguse annusega.
2. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine, kui patsiendil on teisi kaasuvaid erdafitiniibi 2. raskusastme kõrvaltoimeid. Peatada Balversa kasutamine, kui patsient on juba saanud sümptomite ravi enam kui ühe nädala jooksul. Kui Balversa kasutamine on peatatud, hinnata uuesti 1...2 nädala pärast. Kui on tegemist esimese toksilisuse juhuga, mis laheneb ≤ 1 . raskusastmeni või ravieelseni 2 nädala jooksul, taasalustada ravi sama annusega. Kui on tegemist retsidiiviga või lahenemiseks ≤ 1 . raskusastmeni või ravieelseni kulub > 2 nädalat, taasalustada ravi järgmise vähendatud annusega.
3. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine ja hinnata kliinilist seisundit uuesti 1...2 nädala pärast. Kui laheneb ≤ 1 . raskusastmeni või ravieelseni, taasalustada ravi järgmise vähendatud annusega.
4. raskusaste	Lõpetada Balversa kasutamine.
Suukuivus	
1. raskusaste	Jätkata Balversa praeguse annusega.
2. raskusaste	Jätkata Balversa praeguse annusega.
3. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine (kuni 28 päevaks), hinnates üks kord nädalas patsiendi kliinilist seisundit. Kui laheneb ≤ 1 . raskusastmeni või ravieelseni, taasalustada ravi järgmise vähendatud annusega.

Tabel 5. Soovitavad Balversa annuse kohandamised teiste kõrvaltoimete korral

Teised kõrvaltoimed^a	
3. raskusaste	Peatada Balversa kasutamine, kuni toksilisus laheneb 1. raskusastmeni või ravieelseni, seejärel taasalustada ravi Balversa järgmise vähendatud annusega.
4. raskusaste	Lõpetada jäädavalt.

^a Annuse kohandamise astmed on määratud, kasutades Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiseid terminoloogilisi kriteeriumeid (NCI CTCAEv5.0).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste (FK) analüüside põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed Balversa kasutamise kohta raske

neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda alternatiivset ravi (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Balversa kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel on olemas piiratud andmed. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kaaluda alternatiivset ravi (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja spetsiifiliselt annust kohandada (vt lõik 5.2).

Üle 85-aastaste patsientide kohta on saadaval piiratud andmed.

Lapsed

Puudub erdafitiniibi asjakohane kasutus lastel uroteliaalse kartsinoomi ravi näidustusel. Erdafitiniibi ohutus ja efektiivsus lastel (< 18 a) ei ole tõestatud. Praegu kättesaadavaid ohutusandmeid on kirjeldatud lõigus 4.8.

Manustamisviis

Balversa on suukaudne ravim. Tabletid tuleb neelata tervelt koos toiduga või ilma, iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Balversa võtmise ajal tuleb vältida greibi ja pomerantsi tarbimist CYP3A4 tugeva inhibeerimise tõttu (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Silmade häired

Enne Balversaga ravi alustamist tuleb teostada ravieelne silmauuring, mis hõlmab Amsleri ruudustiku testi, silmapõhjauuringut, nägemisteravuse hindamist ja võimalusel optilist koherentstomograafiat (*optical coherence tomography*, OCT).

Balversa võib põhjustada silmade häireid, sh tsentraalset seroosset retinopaatiat (*central serous retinopathy*, CSR) (koondmõiste, mis hõlmab võrkkesta pigmentepiteeli irdumist (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED)), mis põhjustab nägemisvälja defekti (vt lõigud 4.7 ja 4.8). Tsentraalse seroosse retinopaatia üldine esinemissagedus oli suurem ≥ 65 -aastastel patsientidel (33,3%) võrreldes < 65-aastaste patsientidega (28,8%). RPED juhtudest teatati suurema esinemissagedusega ≥ 65 -aastastel patsientidel (6,3%) võrreldes < 65-aastaste patsientidega (2,1%). Hoolikas kliiniline jälgimine on soovitatav 65-aastaste ja vanemate patsientide puhul, samuti patsientidel, kellel on kliiniliselt olulisi silmade häireid (nagu võrkkesta häired, sh, kuid mitte ainult tsentraalne seroosne retinopaatia, kollatähni/võrkkesta degeneratsioon, diabeetiline retinopaatia ja varasem võrkkesta irdumine) (vt lõik 4.8).

Ravi ajal Balversaga esines silmade kuivuse sümptomeid 16,7%-l patsientidest ning 3. või 4. raskusaste esines 0,3%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Kõik patsiendid peavad saama silmade kuivuse profülaktikat või ravi silmaärritust leevendavate ravimitega (näiteks kunstpisarad, niisutavad või libestavad silmageelid või salv) vähemalt iga 2 tunni järel ärkveloleku ajal. Ravist tingitud raskekujulist silmade kuivust peab hindama silmaarst.

Esimesel 4 ravikuul tuleb teostada silmauuringuid, sh Amsleri ruudustiku test igakuiselt, seejärel iga 3 kuu järel ja kohe mis tahes ajal, kui tekivad nägemissümptomid (vt lõik 4.2). Mis tahes kõrvalekallete avastamisel tuleb järgida juhiseid tabelis 3. Silmauuringute hulka peavad kuuluma nägemisteravuse hindamine, biomikroskoopia, silmapõhjauuring ja optiline koherentstomograafia. Patsiente, kes on taaslustanud ravi Balversaga pärast silma kõrvaltoimet, tuleb hoolikalt jälgida, sh teha kliinilisi oftalmoloogilisi läbivaatusi.

CSR-i tekkimisel tuleb peatada Balversa kasutamine ja ravi tuleb püsivalt lõpetada, kui see ei lahene 4 nädala jooksul või on 4. raskusastmega. Silma kõrvaltoimete puhul järgige annuse kohandamise juhiseid (vt lõik 4.2, „Silma kahjustuste ravi“).

Hüperfosfateemia

Balversa võib põhjustada hüperfosfateemiat. Pikaajaline hüperfosfateemia võib viia pehmete kudede mineraliseerumise, naha kaltsinoosi, mitteureemilise kaltsifülaksia, hüpokaltseemia, aneemia, sekundaarse hüperparatüreooosi, lihaskrampide, krampiaktiivsuse, QT-intervalli pikenemise ja arütmiate tekkeni. Hüperfosfateemiast teatati varakult Balversa ravi alguses, kusjuures enamasti juhtudest esinesid esimese 3...4 kuu jooksul ja 3. raskusastme juhud esimese kuu jooksul.

Kogu ravi jooksul tuleb patsienti jälgida hüperfosfateemia suhtes. Kui seerumi fosfaadisaldus on $\geq 5,5$ mg/dl, tuleb piirata fosfaadi saamist toiduga (600...800 mg ööpäevas) ja vältida seerumi fosfaadisaldust suurendavate ainete samaaegset kasutamist (vt lõik 4.2). Erdafitiniibi saavatel patsientidel ei ole soovitatav kasutada D-vitamiini sisaldavaid toidulisandeid, sest see võib soodustada seerumi fosfaadi- ja kaltsiumisisalduse suurenemist.

Kui seerumi fosfaadisaldus on üle 7,0 mg/dl, kaaluda fosfaati siduva aine suukaudset manustamist, kuni seerumi fosfaadisaldus on taastunud $< 7,0$ mg/dl. Kaaluda Balversa ravi peatamist, annuse vähendamist või jäädavat lõpetamist hüperfosfateemia kestuse ja raskuse alusel vastavalt tabelis 2 kirjeldatule (vt lõik 4.2).

Kasutamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega

Ettevaatus on soovitatav Balversa manustamisel koos ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, või ravimpreparaatidega, mis võivad potentsiaalselt põhjustada *torsades de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, ibutiliid) arütmiaavastased ravimpreparaadid, makroliidantibiootikumid, SSRI-d (nt tsitalopraam, esitalopraam), metadoon, moksifloksatsiin ja antipsühhootikumid (nt haloperidool ja tioridasiin).

Hüpofosfateemia

Ravi ajal Balversaga võib tekkida hüpofosfateemia. Ravi ajal erdafitiniibiga ja erdafitiniibi ravi vaheaegadel tuleb jälgida seerumi fosfaadisaldust. Kui seerumi fosfaadisaldus langeb alla normi, tuleb lõpetada fosfaadisaldust vähendav ravi ja fosfaadipiirangud dieedis (kui see on asjakohane). Raske hüpofosfateemia võib avalduda segasuse, krampide, koldeliste neuroloogiliste leidude, südamepuudulikkuse, hingamispuudulikkuse, lihasnõrkuse, rabdomüolüüsi ja hemolüütilise aneemia. Annuse muutmise kohta vt lõik 4.2. 3. kuni 4. raskusastme hüpofosfateemiat esines kõrvaltoimena 1,0%-l patsientidest.

Küünte kahjustus

Ravi ajal Balversaga võib väga sageli esineda küünte kahjustusi, sh onühhholüüsi, küünte värvuse muutust ja paronühhiat (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida küünte kahjustuse nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb soovitada ennetavaid meetmeid, nagu hea hügieen, vajadusel käsimüügist saadavate küünetugevdajate kasutamine ja jälgimine infektsiooni nähtude suhtes. Erdafitiniibiga seotud toksilisuse korral tuleb ravi Balversaga katkestada või muuta, nagu on kirjeldatud tabelis 4.

Naha kahjustused

Ravi ajal Balversaga võib väga sageli esineda naha kahjustusi, sh kuiv nahk, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (PPES) sündroom, alopeetsia ja kihelus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja pakkuda neile toetavat hooldust, nt vältida tarbetut päikesevalguse käes viibimist ja liigset seebi kasutamist ning pikaajalist suplust. Patsiendid peavad regulaarselt kasutama niisutavaid kehahooldusvahendeid ja vältima lõhnastatud tooteid. Ravi Balversaga tuleb lõpetada või muuta erdafitiniibiga seotud toksilisuse alusel, nagu on kirjeldatud tabelis 4.

Valgustundlikkusreaktsioonid

Päikesevalguse käes viibides tuleb rakendada ettevaatust, kandes kaitsvat riietust ja/või kasutades päikesekaitsevahendeid, sest Balversa raviga kaasneb risk fototoksiliste reaktsioonide tekkeks.

Limaskesta kahjustused

Ravi ajal Balversaga võib väga sageli esineda stomatiiti ja suukuivust (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada otsida arstiabi, kui sümptomid halvenevad. Patsiente tuleb jälgida ja pakkuda neile toetavat hooldust, nt hea suuhügieen, vajadusel söögisooda lahusega suu loputamine 3...4 korda ööpäevas ning vürtsikate ja/või happeliste toitude vältimine. Erdafitiniibiga seotud toksilisuse korral tuleb ravi Balversaga katkestada või kohandada, nagu on kirjeldatud tabelis 4.

Laboratoorsed analüüsid

Balversat saavatel patsientidel on teatatud kreatiniinisalduse suurenemisest, hüponatreemiast, transaminaaside aktiivsuse suurenemisest ja aneemiast (vt lõik 4.8). Nende muutuste jälgimiseks tuleb ravi ajal Balversaga teha regulaarselt täisvere ja biokeemilisi vereanalüüse.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Toimemehhanismi ja loomadel läbi viidud reproduktiivsusuuringute leidude alusel on erdafitiniib embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Rasedatele naistele tuleb selgitada võimalikke riske lootele. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada kasutada üliefektiivset rasestumisvastast vahendit enne ravi ja ravi ajal ning 1 kuu jooksul pärast viimast annust (vt lõik 4.6). Meessoost patsientidele tuleb selgitada, et nad peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom) ja et nad ei tohi spermat annetada ega jätta seda säilitamiseks ravi ajal Balversaga ja 1 kuu jooksul pärast Balversa viimast annust (vt lõik 4.6).

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav enne Balversaga ravi alustamist kontrollida raseduse puudumist, kasutades kõrge tundlikkusega meetodit.

Kombinatsioon tugevate või mõõdukate CYP2C9 või CYP3A4 inhibiitoritega

Balversa samaaegne kasutamine koos mõõdukate CYP2C9 või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nõuab annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega

Balversat ei ole soovitatav kasutada samaaegselt tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Balversa samaaegne kasutamine mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega nõuab annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon hormonaalsete kontratseptiividega

Balversa samaaegne manustamine võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Hormonaalseid kontratseptiive kasutavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid alternatiivset rasestumisvastast vahendit, mida ensüümide indutseerijad ei mõjuta (nt mittehormonaalne emakasisene vahend), või täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom) ravi ajal Balversaga ning kuni Balversa viimasest annusest on möödunud 1 kuu (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju Balversale

Mõõdukad CYP2C9 või tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Samaaegne manustamine koos mõõduka CYP2C9 või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga suurendab erdafitiniibi ekspositsiooni ja võib põhjustada ravimist tingitud toksilisuse suurenemist. Erdafitiniibi C_{max} -i ja AUC_{∞} keskmised määrad (90% CI) manustamisel koos flukonasooliga, mis on mõõdukas CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor, olid vastavalt 121% (99,9; 147) ja 148% (120; 182), võrreldes ainult

erdafitiniibiga. Erdafitiniibi $C_{\max}$ manustamisel koos itrakonasooliga, mis on tugev CYP3A4 inhibiitor ja P-gp inhibiitor, oli 105% (90% CI: 86,7; 127) ning AUC_{∞} oli 134% (90% CI: 109; 164), võrreldes ainult erdafitiniibiga. Kaaluda alternatiivseid toimeaineid, millel puudub või on minimaalne ensüüme inhibeeriv potentsiaal. Balversa manustamisel koos mõõduka CYP2C9 või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, flukonasool, mikonasool, tseritiniib, klaritromütsiin, telitromütsiin, elvitegraviir, ritonaviir, paritapreviir, sakvinaaviir, nefasodoon, nelfinaviir, tipranaviir, lopinaviir, amiodaroon, piperiin) tuleb vähendada Balversa annust järgmise vähendatud annuseni talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Kui mõõduka CYP2C9 või tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamine lõpetatakse, võib Balversa annust kohandada talutavuse alusel (vt lõik 4.4).

CYP3A4 tugeva inhibeerimise tõttu tuleb Balversa võtmise ajal vältida greibi ja pomerantsi tarbimist (vt lõik 4.2).

Tugevad või mõõdukad CYP3A4 indutseerijad

Samaaegne manustamine koos karbamasepiiniga, mis on tugev CYP3A4 ja nõrk CYP2C9 indutseerija, viib erdafitiniibi ekspositsiooni vähenemiseni. Erdafitiniibi samaaegsel manustamisel koos karbamasepiiniga olid $C_{\max}$ -i ja AUC_{∞} keskmised määrad vastavalt 65,4% (90% CI: 60,8; 70,5) ja 37,7% (90% CI: 35,4; 40,2) võrreldes ainult erdafitiniibiga. Vältida Balversa samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt apalutamiid, ensalutamiid, lumakaftoor, ivosideniib, mitotaan, rifapentiin, rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja lihtnaistepuna ürt). Balversa manustamisel koos mõõduka CYP3A4 indutseerijaga (nt dabrafeniib, bosentaan, tsenobamaat, elagoliks, efavirens, etraviriin, lorlatiniib, mitapivaat, modafiniil, peksidartiniib, fenobarbitaal, primidoon, repotrektiniib, rifabutiin, sotorasiib, telotristaatetüül) tuleb annust ettevaatlikult suurendada 1...2 mg võrra ja kohandada astmeliselt iga kahe kuni kolme nädala järel kõrvaltoimete kliinilise jälgimise alusel, mitte ületades annust 9 mg. Kui mõõduka CYP3A4 indutseerija kasutamine lõpetatakse, võib Balversa annust kohandada talutavuse alusel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Balversa mõju teistele ravimpreparaatidele

Peamised CYP isovormi substraadid (sh hormonaalsed kontratseptiivid)

Midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) $C_{\max}$ -i ja AUC_{∞} keskmised määrad manustamisel koos erdafitiniibiga võrreldes ainult midasolaamiga olid vastavalt 86,3% (90% CI: 73,5; 101) ja 82,1% (90% CI: 70,8; 95,2). Erdafitiniibil ei ole kliiniliselt olulist toimet midasolaami FK-le. Siiski ei saa välistada, et CYP3A4 induksioon pärast Balversa manustamist eraldi või pärast Balversa ja teiste CYP3A4 indutseerijate samaaegset manustamist võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust.

Hormonaalseid kontratseptiive kasutavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid alternatiivseid kontratseptiive, mida ensüümide indutseerijad ei mõjuta (nt mittehormonaalne emakasisene vahend), või täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom) ravi ajal Balversaga ning kuni Balversa viimasest annusest on möödunud 1 kuu (vt lõik 4.4).

P-glükoproteiini (P-gp) substraadid

Erdafitiniib on P-gp inhibiitor. Balversa samaaegne manustamine koos P-gp substraatidega võib suurendada nende süsteemset ekspositsiooni. Kitsa terapeutilise vahemikuga suukaudseid P-gp substraate (nt kolhitsiin, digoksiin, dabigatraan ja apiksabaan) tuleb võtta vähemalt 6 tundi enne või pärast erdafitiniibi, et minimeerida koostoimete võimalust.

Orgaanilise katiooni transporter 2 (OCT2) substraadid

Metformiini (tundlik OCT2 substraat) $C_{\max}$ -i ja AUC_{∞} keskmised määrad samaaegsel manustamisel koos erdafitiniibiga võrreldes ainult metformiiniga olid vastavalt 109% (90% CI: 90,3; 131) ja 114% (90% CI: 93,2; 139). Erdafitiniibil ei ole kliiniliselt olulist mõju metformiini FK-le.

Seerumi fosfaadisisaldust muuta võivad ravimpreparaadid

Balversat saavatel patsientidel tuleb vältida seerumi fosfaadisisaldust muuta võivate ravimpreparaatide manustamist, kuni on määratud seerumi fosfaadisisaldus 14 kuni 21 päeva pärast ravi alustamist, sest see võib mõjutada ravimi annuse algse suurendamise otsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Toimemehhanismi ja loomadel läbi viidud reproduktiivsusuuringute leidude alusel võib erdafitiniibi manustamine rasedatele põhjustada kahjulikku toimet lootele. Rasestumisvõimelistele naissoost patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid üliefektiivset rasestumisvastast vahendit enne ravi ja ravi ajal ning 1 kuu jooksul pärast Balversa viimast annust. Meessoost patsiente tuleb nõustada, et nad peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom) ja et nad ei tohi spermat annetada ega jätta seda säilitamiseks ravi ajal Balversaga ja 1 kuu jooksul pärast Balversa viimast annust.

Balversa samaaegne manustamine võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Hormonaalseid kontratseptiive kasutavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid alternatiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, mida ensüümide indutseerijad ei mõjuta (nt mittehormonaalne emakasisene vahend), või täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom) ravi ajal Balversaga ning 1 kuu jooksul pärast Balversa viimast annust (vt lõik 4.5).

Rasedustestid

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav enne Balversaga ravi alustamist kontrollida raseduse puudumist, kasutades kõrge tundlikkusega meetodit.

Rasedus

Erdafitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Erdafitiniibi toimemehhanismi ja loomadel läbi viidud reproduktiivsusuuringute leidude alusel ei tohi Balversat raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi erdafitiniibiga.

Kui Balversat kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub Balversa võtmise ajal, tuleb patsiendile selgitada võimalikku ohtu lootele ja konsulteerida patsienti tema kliiniliste ja ravivõimaluste osas. Patsientidel tuleb soovitada pöörduda oma tervishoiutöötaja poole, kui nad rasestuvad või arvavad, et on rasestunud sel ajal, kui nad saavad ravi Balversaga, ja ühe kuu jooksul pärast ravi.

Imetamine

Puuduvad andmed erdafitiniibi eritumise kohta rinnapiima või erdafitiniibi mõju kohta rinnaga toidetavale lapsele või rinnapiima tekkele.

Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Imetamine tuleb lõpetada ravi ajaks ja 1 kuuks pärast Balversa viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed erdafitiniibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Erdafitiniibiga ei ole läbi viinud spetsiaalseid loomade fertiilsuse uuringuid (vt lõik 5.3). Üldistes loomkatsetes läbi viidud esialgse fertiilsuse hindamise (vt lõik 5.3) ja erdafitiniibi farmakoloogia alusel ei saa välistada kahjulikku mõju meeste ja naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Balversa mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. FGFR inhibiitorite ja Balversa kasutamisel on täheldatud silma kahjustusi, nagu tsentraalne seroosne retinopaatia või keratiit. Kui patsiendil tekivad raviga seotud nägemist mõjutavad sümptomid, on neil soovitatav vältida autojuhtimist ja masinatega töötamist, kuni need toimed on taandunud (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid hüperfosfateemia (78,5%), kõhulahtisus (55,5%), stomatiit (52,8%), suukuivus (39,9%), vähenenud söögiisu (31,7%), aneemia (28,2%), kuiv nahk (28,0%), tsentraalne seroosne retinopaatia (28,0%), kõhukinnisus (27,3%), düsgeusia (26,3%), palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES) (25,5%), alopeetsia (23,2%), asteenia (23,0%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (21,7%), onühholüüs (21,7%), väsimus (20,3%), iiveldus (18,6%), kehakaalu vähenemine (18,4%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (18,0%), silmade kuivus (16,7%), küünte värvuse muutus (15,9%), oksendamine (13,8%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (13,8%), hüponatreemia (13,4%), paronühhia (12,5%), küünte düstroofia (11,9%), onühhomadees (11,5%), ninaverejooks (10,6%), küünekahjustus (10,2%) ja kõhuvalu (10,0%).

Kõige sagedamad 3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoimed olid stomatiit (10,6%), hüponatreemia (8,8%), palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (7,9%), onühholüüs (4,8%), kõhulahtisus (4,0%), hüperfosfateemia (2,9%), vähenenud söögiisu (2,5%) ja küünte düstroofia (2,5%). Ravist tingitud 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimetest (47,6% vs. 43,5%) ja seotud tõsistest kõrvaltoimetest (14,6% vs. 10,5%) teatati sagedamini 65-aastastel ja vanematel patsientidel kui < 65-aastastel patsientidel.

Annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 59,7%-l patsientidest. Kõige sagedamad annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimed olid stomatiit (15,4%), palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (9,6%), onühholüüs (7,3%) ja hüperfosfateemia (5,2%).

Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 19,4%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (1,7%) ja stomatiit (1,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Ohutusprofiil põhineb koondandmetel, mis koguti 479-lt lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsiendilt, keda raviti Balversa kliinilistes uuringutes. Patsiendid said ravi Balversa algannusega 8/9 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Ravi kestuse mediaan oli 4,8 kuud (vahemik 0,1 kuni 43,4 kuud).

Allpool tabelis 6 on esinemissageduste kategooriate kaupa loetletud kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Endokriinsüsteemi häired	sage	hüperparatüreoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	hüperfosfateemia, hüponatreemia, vähenenud söögiisu
	sage	hüperkaltseemia, hüpofofosfateemia
Närvisüsteemi häired	väga sage	düsgeusia
Silma kahjustused	väga sage	tsentraalne seroosne retinopaatia ^a , silmade kuivus
	sage	haavandiline keratiit, keratiit, konjunktiviit, kseroftalmia, katarakt, blefariit, suurenenud pisaravool
Vaskulaarsed häired	aeg-ajalt	kaltsifikaadid veresoontes
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	ninaverejooks
	sage	nina kuivus

Seedetrakti häired	väga sage	kõhulahtisus, stomatiit ^b , suukuivus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu
	sage	düspepsia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	paronühhia, onühholüüs, onühhomadees, küünte düstroofia, küünekahjustus, küünte värvuse muutus, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, alopeetsia, kuiv nahk
	sage	onühhalgia, onühhoklaas, küünte lõhenemine, nahalõhed, kihelus, naha koorumine, kseroderma, hüperkeratoos, nahakolded, ekseem, lööve
	aeg-ajalt	küünesäangi veritsus, küünte ebamugavustunne, naha atroofia, palmaarne erüteem, nahatoksilisus
Neerude ja kuseteede häired	sage	äge neerukahjustus, neerukahjustus, neerupuudulikkus
Maksa ja sapiteede häired	sage	maksa tsütolüüs, maksafunktsiooni kõrvalekalle, hüperbilirubineemia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	jõuetus, kurnatus
	aeg-ajalt	limaskestade kuivus
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia
Uuringud	väga sage	kehakaalu vähenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine

^a Tsentraalne seroosne retinopaatia hõlmab võrkkesta irdumist, klaaskeha irdumist, võrkkesta turset, retinopaatia, korioretinopaatia, võrkkesta pigmentepiteeli irdumist, makulaarse võrkkesta pigmentepiteeli irdumist, kollatähni irdumist, seroosset võrkkesta irdumist, võrkkestaalust vedelikku, võrkkesta paksenemist, korioretiniiti, seroosset retinopaatia, makulopaatia, soonkesta efusiooni, hägusat nägemist, nägemise halvenemist, nägemisteravuse vähenemist.

^b Stomatiit hõlmab suuhaavandeid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsentraalne seroosne retinopaatia (Central serous retinopathy, CSR)

CSR-kõrvaltoimetest teatati 31,5%-l patsientidest, kusjuures aja mediaan mis tahes raskusastme juhu tekkeni oli 51 päeva (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid hägune nägemine, korioretinopaatia, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, nägemisteravuse vähenemine, nägemise halvenemine, võrkkesta irdumine, retinopaatia ja võrkkestaalune vedelik. 3. või 4. raskusastme CSR-ist teatati 2,7%-l patsientidest. Enamik tsentraalse seroosse retinopaatia juhtudest tekkisid esimese 90 ravipäeva jooksul. Andmekogumise lõppkuupäeva seisuga oli CSR lahenenud 43,0%-l patsientidest. CSR-iga patsientidest 11,3%-l esines annustamise katkestamisi; annust vähendas 14,6%. 3,3% patsientidest lõpetas Balversa kasutamise järgmiste põhjuste tõttu: võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (1,7%), korioretinopaatia (0,6%), nägemisteravuse vähenemine (0,6%), makulopaatia (0,4%), hägune nägemine (0,2%), nägemise halvenemine (0,2%), võrkkesta irdumine (0,2%) ja võrkkestaalune vedelik (0,2%).

Muud silma kahjustused

Muudest silma kahjustustest (välja arvatud tsentraalne seroosne retinopaatia) teatati 36,3%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid silmade kuivus (16,7%), konjunktiviit (9,8%) ja suurenenud pisaravool (9,2%). Kõrvaltoimega patsientidest vähendas annust 4,8% ja annustamise katkestas 6,7%. Silma kahjustuste tõttu katkestas ravi erdafitiniibiga 1,3%. Aja mediaan silma kahjustuste esmase avaldumiseni oli 53 päeva (vt lõik 4.4).

Küünekahjustused

Küünekahjustustest teatati 62,6%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid onühholüüs (21,7%), küünte värvuse muutus (15,9%), paronühhia (12,5%), küünte düstroofia (11,9%) ja onühhomadees (11,5%). Küünekahjustuste esinemissagedus suurenes pärast esimest kasutusküü. Aja mediaan mis tahes raskusastme küünekahjustuse tekkeni oli 63 päeva.

Nahakahjustused

Nahakahjustustest teatati 54,5%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kuiv nahk (28%) ja palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (25,5%). Aja mediaan mis tahes raskusastme nahakahjustuseni oli 47 päeva.

Seedetrakti häired

Seedetrakti häiretest teatati 83,9%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (55,5%), stomatiit (52,8%) ja suukuivus (39,9%). Aja mediaan mis tahes raskusastme seedetrakti häireteni oli 15 päeva.

Hüperfosfateemia ja pehmete kudede mineralisatsioon

Erdaftiniib võib põhjustada hüperfosfateemiat. Fosfaadisisalduse suurenemine on ravimi oodatav ja mõeldav farmakodünaamiline toime (vt lõik 5.1). Hüperfosfateemiast teatati kõrvaltoimena 78,5%-l Balversaga ravitud patsientidest. Hüperfosfateemiast teatati erdaftiniibi ravi varases järgus; 1. kuni 2. raskusastme kõrvaltoimed tekkisid üldjuhul esimese 3 või 4 kuu jooksul ning 3. raskusastme kõrvaltoimed tekkisid esimese kuu jooksul. Aja mediaan hüperfosfateemia mis tahes raskusastmega juhu tekkeni oli 16 päeva. Veresoonte kaltsifikaate täheldati 0,2%-l Balversaga ravitud patsientidest (vt lõik 4.2). Hüperkaltseemiat ja hüperparatüreootsiooni täheldati vastavalt 6,1%-l ja 2,9%-l Balversaga ravitud patsientidest (vt tabel 2 lõigus 4.2).

Hüpoposfateemia

Erdaftiniib võib põhjustada hüpoposfateemiat. Hüpoposfateemiat esines 5,6%-l patsientidest. 3. kuni 4. raskusastme hüpoposfateemia esines 1,0%-l patsientidest. Aja mediaan 3. raskusastme kõrvaltoime alguseni oli 140 päeva. Ükski kõrvaltoime ei olnud tõsine, ei viinud ravi lõpetamise ega annuse vähendamiseni. Annustamise katkestas 0,2% patsientidest.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Laboratoorseid kõrvalekaldeid (välja arvatud hüperfosfateemia, mida on kirjeldatud eraldi) esines 53,4%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud laboratoorsed kõrvalekalded olid aneemia (28,2% (135 patsienti); aja mediaan alguseni 44 päeva, lahenes 38,5% (52/135)),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (21,7% (104 patsienti); aja mediaan alguseni 41 päeva; lahenes 75% (78/104)), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (18% (86 patsienti); aja mediaan alguseni 37 päeva; lahenes 73,3% (63/86)), vere kreatiniinisalduse suurenemine (14,2% (68 patsienti); aja mediaan alguseni 57 päeva; lahenes 44,1% (30/68)) ja hüponatreemia (13,4% (64 patsienti); aja mediaan alguseni 55 päeva; lahenes 51,6% (33/64)).

Lapsed

Lastel (< 18-aastased), kes said erdaftiniibi kliinilistes uuringutes väljaspool müügiloa näidustust ja müügiloa andmise järel näidustusest erineval kasutamisel, on teatatud kasvu kiirenemisest ja reieluupea epifüsiolüüsist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Balversa üleannustamisel puudub teadaolev spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada Balversa kasutamine ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid kuni kliinilise toksilisuse vähenemise või lahenemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EN01

Toimemehhanism

Erdafitiniib on kõigi fibroblasti kasvufaktori retseptorite (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR) türosiini kinaasi inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

Seerumi fosfaadisisaldus

Erdafitiniib suurendab seerumi fosfaadisisaldust, mis on FGFR-i inhibeerimise sekundaarne toime (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kliiniline efektiivsus

Balversa efektiivsust hinnati uuringu BLC3001 1. kohordis. See uuring oli III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring üldise elulemuse (*overall survival*, OS) hindamiseks erdafitiniibi *versus* kemoterapia (dotsetakseel või vinfluniin) kasutamisel valitud FGFR muutustega kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud pärast 1 või 2 eelnevat ravi, millest vähemalt üks sisaldas kas programmeeritud rakusurma retseptor-1 (*programmed death receptor-1*, PD-1) või programmeeritud rakusurma ligandi 1 (*programmed death-ligand 1*, PD-L1) inhibiitorit (PD-(L)1-vastane), mida kasutatakse lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse ravis. Patsiendid, kes said neoadjuvantset või adjuvantset kemoterapiat või immunoterapiat ja kellel esines haiguse progressioon 12 kuu jooksul pärast viimast annust, loeti nende hulka, kes olid saanud süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. Uuringust välistati patsiendid, kellel oli ravile allumatu kardiovaskulaarne haigus eelnenud 3 kuu jooksul või vähemalt 2. raskusastme (≥ 481 ms) QTc-intervalli pikenemine ja haavaparanemise häire, samuti patsiendid, kellel oli tsentraalne seroosne retinopaatia või mis tahes raskusastme võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Põhilised efektiivsuse andmed põhinevad 266 patsiendil, kes said eelnevalt PD-(L)1-vastast ravi ja olid randomiseeritud saama erdafitiniibi (8 mg individuaalse annuse algse suurendamisega annuseni 9 mg, kui seerumi fosfaadisisaldus oli $< 9,0$ mg/dl ja puudusid ravimiga seotud toksilised toimed) *versus* kemoterapiat (dotsetakseel 75 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel või vinfluniin 320 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel).

Uuringusse sobivatel patsientidel oli nõutav vähemalt ühe järgmise FGFR fusiooni olemasolu: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; või 1 järgmistest FGFR3 geenimutatsioonidest: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekulaarne sobivus määrati, kasutades tsentraalseid (74,6%) või lokaalseid (25,4%) FGFR-i tulemusi. Kasvajaproove uuriti FGFR geneetiliste muutuste suhtes Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit meetodil kesklaboris. Kasvaja või vereproovide varasemad kohalikud testid põhinesid kohalikel järgmise põlvkonna sekveneerimise (*next generation sequencing*, NGS) testidel. Piiratud arvu kohalikult testitud patsientide puhul, kelle puhul oli olemas proovimaterjal kinnitavaks testimiseks, täheldati kesksel testimisel tulemuste kattumist 75,6% ulatuses.

Uuringukohordis olid 99,2%-l patsientidest FGFR geneetilised muutused (2 patsiendil ei olnud FGFR muutusi: 80,8%-l patsientidest olid FGFR3 mutatsioonid, 16,5%-l patsientidest olid FGFR3 fusioonid ja 1,9%-l patsientidest olid nii FGFR3 mutatsioonid kui ka fusioonid). Selles uuringukohordis ei

täheldatud ühelgi patsiendil FGFR2 muutusi. Tundlike FGFR3 geneetiliste muutustega kasvaja on kasvaja, millel on vähemalt 1 järgmistest FGFR fusioonidest: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; või 1 järgmistest FGFR3 geenimutatsioonidest: R248C, S249C, G370C, Y373C. Kõigil FGFR muutustega kohordi patsientidel oli vähemalt 1 FGFR3 muutus. Kõige levinum muutus oli FGFR3-S249C (46,6%), millele järgnesid FGFR3-Y373C (16,9%) ja FGFR3-TACC3 fusioon (9,8%).

Erdafitiniibi ja kemoteraapia ravirühmade demograafilised omadused olid tasakaalustatud. Vanuse mediaan täieliku uuringu skriiningu ajal oli 67 aastat (vahemik: 32 kuni 86 aastat). Enamik patsientidest olid 65-aastased või vanemad: 19,9% 65...69-aastased; 19,9% 70...74-aastased; 21,1% 75-aastased või vanemad. Enamik patsientidest olid mehed (71,4%), europiidsest rassist (54,1%) ja pärit Euroopast (60,9%).

Kõigil patsientidel oli transitoorakuline kartsinoom, väikesel osal patsientidest (5,3%) esines väheseid (kokku < 50%) histoloogiliste variantide komponente. Kasvaja peamine asukoht oli ülemistes kuseteedes 33,5%-l ja alumistes kuseteedes 66,5%-l patsientidest. Patsientide ravieelsed ECOG skoorid olid 0 (42,9%), 1 (47,7%) või 2 (9,4%).

Kõik patsiendid olid saanud vähemalt 1 eelnevat vähivastase ravi liini, mis pidi sisaldama PD-(L)-1-vastast ravi. Kõige sagedamini saadud PD-(L)-1-vastased ravimid olid pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) ja atesolizumab (19,5%). Eelnev kemoteraapia ei olnud nõutav, kuid enamik patsientidest (89,1%) olid saanud vähemalt ühe eelneva kemoteraapia raviliini. Peaaegu kõik patsiendid said platiinapõhist kemoteraapiat (89,7% erdafitiniibi rühmas, 85,4% kemoteraapia rühmas): kõige sagedamini tsisplatiini (55,9% erdafitiniibi rühmas, 45,4% kemoteraapia rühmas) ja seejärel karboplatiini (27,2% erdafitiniibi rühmas, 31,5% kemoteraapia rühmas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Radiograafilist ravivastust hindas uurija vastavalt RECIST-ile (soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* versioon 1.1) kuni haiguse progressiooni, talumatu toksilisuse, nõusoleku tagasivõtmise või uurija otsusel ravi lõpetamiseni või kuni uuringu lõpuni, ükskõik milline neist saabus esimesena. Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus.

Ravi erdafitiniibiga näitas statistiliselt olulist OS-i paranemist erdafitiniibiga ravitud patsientidel, kusjuures erdafitiniib pikendas OS-i võrreldes kemoteraapiaga (OS-i mediaan 12,1 vs. 7,8 kuud) (vt tabel 7).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Ülevaade efektiivsustulemustest uuringu BLC3001 1. kohordis

	Erdafitiniib (N = 136)	Kemoteraapia (N = 130)
Üldine elulemus (OS)		
Juhtude arv (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediaan kuudes (95% CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (95% CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
P-väärtus	0,0050	
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Juhtude arv (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediaan kuudes (95% CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (95% CI)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
P-väärtus	0,0002	

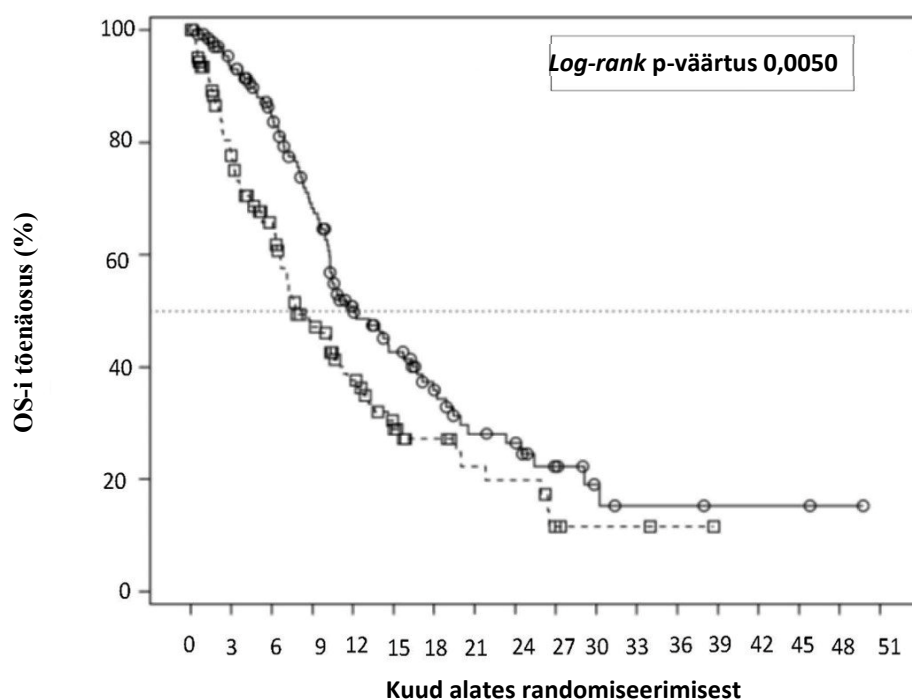
Objektiivne ravivastuse määr (ORR), kinnitatud		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Ravivastuse kestus (DoR), uurija hinnangul, kinnitatud		
Mediaan kuudes (95% CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Kõik teatatud p-väärtused on kahepoolsed.

^a Esitatud on korduvad usaldusvahemikud.

OS-i Kaplani-Meieri kõverad kahes raviharus on esitatud joonisel 1.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm – stratifitseerimata analüüs (uuringu BLC3001 1. kohort)



Ohustatute arv

Erdafitiniib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Kemoterapia	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0
	—●— Erdafitiniib ---■--- Kemoterapia																	

Eakad patsiendid

Balversa kliinilises uuringus olid 60,9% patsientidest 65-aastased ja vanemad (39,8% olid 65...< 75-aastased ning 21,1% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad). Eakate ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi efektiivsuse erinevusi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama erdafitiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta uroteliaalse kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõigud 4.2 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordset ja korduvat üks kord ööpäevas manustamist suurenes erdafitiniibi ekspositsioon (maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon [C_{max}] ja plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala [AUC]) annusega proportsionaalselt kogu annusevahemikus 0,5...12 mg.

Tasakaalukontsentratsioon saabus pärast 2 nädalat kestnud üks kord ööpäevas manustamist ja keskmine kumulatsiooni suhe oli vähipatsientidel 4-kordne. Pärast ettenähtud algannuse 8 mg manustamist üks kord ööpäevas olid keskmised (variatsioonikoefitsient [CV%]) erdafitiniibi tasakaalukontsentratsiooni $C_{\max}$, AUC_t ja minimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon ($C_{\min}$) vähipatsientidel 1399 ng/ml (50,8%), 29 268 ng.h/ml (59,9%) ja 936 ng/ml (64,9%). Erdafitiniibi plasmakontsentratsioonide päevased kõikumised olid väikesed, igapäevasel annustamisel oli keskmine maksimaalse ja minimaalse tasakaalukontsentratsiooni suhe (CV%) 1,47 (23%).

Imendumine

Pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($t_{\max}$) saavutamiseks kulunud aja mediaan tervetel vabatahtlikel 2,5 tundi (vahemik: 2...6 tundi) ja suukaudsel manustamisel oli imendumine peaaegu täielik.

Toidu mõju

Erdafitiniibi manustamine tervetele vabatahtlikele paastutingimustes ja koos suure rasvasisaldusega toiduga ei põhjustanud $C_{\max}$ -i ja AUC kliiniliselt olulisi muutusi. Keskmine AUC_{∞} ja $C_{\max}$ vähenesid vastavalt 6% ja 14% võrra, kui erdafitiniibi manustati koos suure rasvasisaldusega toiduga. Aja mediaan $t_{\max}$ -i saavutamiseni oli koos toiduga manustamisel ligikaudu 1,5 tundi pikem (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Erdafitiniibi keskmine näiv jaotusruumala vähipatsientidel oli 0,411 l/kg. 99,7% erdafitiniibist seondus inimese plasmavalkudega, eelistatult α 1-happe glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Metabolism on erdafitiniibi peamine eliminatsioonitee. Erdafitiniib metaboliseerub inimesel peamiselt CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel, moodustades O-demetüülitud põhimetaboliidi. CYP2C9 ja CYP3A4 osakaal erdafitiniibi kogukliirensist on hinnanguliselt vastavalt 39% ja 20%. Muutumatu erdafitiniib oli peamine ravimikomponent plasmas, ringlevaid metaboliite ei leitud.

Eritumine

Vähipatsientidel oli erdafitiniibi keskmine näiv kliirens (CL/F) 0,362 l/h. Erdafitiniibi keskmine efektiivne poolväärtusaeg vähipatsientidel oli 58,9 tundi.

16 päeva kestel pärast radiomärgistatud [^{14}C]-erdafitiniibi ühekordset suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele tuvastati 69% annusest roojas (14...21% muutumatu erdafitiniibina) ja 19% uriinis (13% muutumatu erdafitiniibina).

Patsientide erirühmad

Erdafitiniibi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (21...92 aastat), soo, rassi (europiidid, Hispaania päritolu või asiaadid), kehakaalu (36...166 kg), kerge või mõõduka neerukahjustuse ja kerge või mõõduka maksakahjustuse põhjal.

Lapsed

Lastel ei ole erdafitiniibi farmakokineetikat uuritud.

Neerukahjustus

Populatsiooni FK analüüsi alusel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi erdafitiniibi farmakokineetikas normaalse neerufunktsiooniga isikutel (absoluutne GFR-MDRD [absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus MDRD valemi järgi (*absolute glomerular filtration rate modification of diet in renal disease*)] ≥ 90 mL/min) võrreldes kerge (absoluutne GFR-MDRD 60...89 mL/min) ja mõõduka (absoluutne GFR-MDRD 30...59 mL/min) neerukahjustusega isikutega. FK andmete vähesuse tõttu puudub teave raske neerukahjustusega (absoluutne GFR-MDRD alla 30 mL/min) või dialüüsi vajavate neerukahjustusega isikute kohta ($n = 7$; 0,8%).

Maksakahjustus

Erdafitiniibi farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge ($n = 8$) või mõõduka ($n = 8$) maksakahjustusega (vastavalt Childi-Pugh' klass A ja B) ja normaalse maksafunktsiooniga ($n = 8$)

tervetel kontrollrühma osalejatel. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega osalejatel oli kogu AUC_{∞} vastavalt 82% ja 61%, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega. Kogu C_{max} oli kerge ja mõõduka maksakahjustusega osalejatel vastavalt 83% ja 74%, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega. Vaba AUC_{∞} oli kerge ja mõõduka maksakahjustusega osalejatel vastavalt 95% ja 88%, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega. Vaba C_{max} oli kerge ja mõõduka maksakahjustusega osalejatel vastavalt 96% ja 105%, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega. Kerge (Childi-Pugh' A) või mõõduka (Childi-Pugh' B) maksakahjustusega ja normaalse maksafunktsiooniga isikutel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi erdafitiniibi farmakokineetikas. Piiratud andmete tõttu puudub teave erdafitiniibi farmakokineetika kohta raske maksakahjustusega isikutel.

Ravimikoostoimed

P-gp inhibiitorite mõju erdafitiniibile

Erdafitiniib on P-gp substraat. P-gp inhibiitorid ei mõjuta eeldatavast erdafitiniibi FK-d kliiniliselt olulisel viisil.

Happesust vähendavate ainete mõju erdafitiniibile

Erdafitiniibi lahustuvus on piisav pH vahemikus 1 kuni 7,4. Happesust vähendavad ained (nt antatsiidid, H_2 -antagonistid või prootonpumba inhibiitorid) ei mõjuta eeldatavasti erdafitiniibi biosaadavust.

Sevelameeri mõju erdafitiniibile

Sevelameeri võtvatel patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi erdafitiniibi farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Peamised toksikoloogilised leiud pärast erdafitiniibi korduvat manustamist nii rottidel kui ka koertel olid tingitud erdafitiniibi kui FGFR-i pöördumatu inhibiitori farmakoloogilisest toimest, sh mitteorgaanilise fosfori ja kaltsiumi suurenenud sisaldus plasmas, ektoopiline mineralisatsioon erinevates organites ja kudedes, luu/kõhre kahjustused erdafitiniibi ekspositsioonide korral, mis olid väiksemad kui ekspositsioon inimesel soovitatava kliinilise annuse korral. Rottidel täheldati sarvkesta atroofiat (sarvkesta epiteeli õhenemine) ning rottidel ja koertel täheldati pisanäärmete atroofiat, karvkatte ja küünte muutusi ning hammaste muutusi pärast 3 kuu pikkust ravi. Rottidel ja koertel täheldati kõigi uuritud annuste puhul fosfaatide homöostaasi häireid ekspositsioonide juures, mis olid inimese ekspositsioonidest väiksemad.

Pehmete kudede mineralisatsioonid (välja arvatud aordi mineralisatsioon koertel) ning kõhre düsplaasia rottidel ja koertel ning rinnanäärmete atroofia rottidel taandusid osaliselt või täielikult 4-nädalase ravimivaba taastumisperioodi lõpuks.

Erdafitiniib on inimese ERG geeni (*human ether-à-go-go related gene*, hERG) blokaator, millel on proarütmiline toime, mis avaldub pikenenud repolarisatsioonina (korrigeeritud QT-intervall) pärast intravenooset annustamist tuimastatud koerale ja meriseale ning pärast suukaudset annustamist teadvusel olevale koerale. Toime puudumise tase vastab ohutuspiirile, mis on 2,4-kordne võrreldes kliinilise tasakaalukontsentratsiooni vaba maksimaalse plasmakontsentratsiooniga (C_{max} , u) 9 mg üks kord ööpäevas annuse juures.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Pikaajalisi loomkatseid erdafitiniibi kartsinogeensusu hindamiseks ei ole läbi viidud. Erdafitiniibi ei peetud genotoksiliseks heale laboratoorsele tavale (*good laboratory practice*, GLP) vastavates genotoksilisuse standardkatsetes.

Reproduktsioonitoksilisus

Erdafitiniib oli rottidel teratogeenne ja embrüotoksiline ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui ekspositsioon inimestel. Lootetoksilisus avaldus esi-/tagajäsemete väärarengute ja mõnede peamiste veresoonte, nt aordi väärarengutena (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Fertiilsus

Erdafitiniibiga ei ole läbi viidud spetsiaalseid loomade fertiilsuse uuringuid, kuid 3-kuulistes üldistes toksilisuse uuringutes ilmnisid erdafitiniibi toimed emasloomade suguorganitele (kollaskeha nekroos) rottidel kontsentratsioonide juures, mis olid AUC alusel ligikaudu samaväärsed kui patsientidel maksimaalse soovitatud annusega 9 mg üks kord ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat (E572)
Mannitool (E421)
Meglumiin
Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Tableti kate (Opadry amb II)

Glütseroolmonokaprülökapaat (tüüp I)
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Naatriumlaurylsulfaat
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat (E572)
Mannitool (E421)
Meglumiin
Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Tableti kate (Opadry amb II)

Glütseroolmonokaprülökapaat (tüüp I)
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Naatriumlaurylsulfaat
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat (E572)
Mannitool (E421)
Meglumiin
Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Tableti kate (Opadry amb II)
Glütseroolmonokaprülökapaat (tüüp I)
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Naatriumlaaurüülsulfaat
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pudelid

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

HDPE (suure tihedusega polüetüleenist) pudel PP (polüpropüleenist) lapsekindla korgiga, millel on pitseerimisketas. Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

3 mg tablett:

- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

4 mg tablett:

- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

5 mg tablett:

- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 3 mg (PUDEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg erdafitiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake tablett tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1841/003 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/24/1841/004 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

balversa 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT 3 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 3 mg erdafitiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 tabletti

84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake tablett tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 4 mg (PUDEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg erdafitiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake tablett tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1841/008 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/24/1841/009 56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

balversa 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT 4 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4 mg erdafitiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 tabletti

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake tablett tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKIGINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 5 mg (PUDEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg erdafitiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake tablett tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1841/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

balversa 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT 5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg erdafitiniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne. Neelake tablett tervelt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1841/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erdafitiniib (*erdafitinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Balversa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Balversa võtmist
3. Kuidas Balversat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Balversat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Balversa ja milleks seda kasutatakse

Balversa on vähiravim, mis sisaldab toimeainet erdafitiniibi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „türosiini kinaasi inhibiitoriteks“.

Balversat kasutatakse täiskasvanutel uroteliaalse kartsinoomi (kusepõie ja kuseteede vähk) raviks, kui haigus on lokaalselt kaugelearenenud (levinud kasvaja lähimbruses) ja mitteresetseeritav (see tähendab, et kasvajat ei saa kirurgiliselt eemaldada) või metastaatiline (see tähendab, et haigus on levinud teistesse kehaosadesse).

Seda kasutatakse, kui vähil on järgmised omadused:

- muutused fibroblastide kasvufaktori retseptori 3 (*fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3*) geenis ja
- haigus on halvenenud pärast ravi, mida nimetatakse immunoteraapiaks.

Balversat tohib kasutada üksnes juhul, kui vähirakkude *FGFR3* geenis on muutused. Enne ravi alustamist teeb arst teile uuringud, et selgitada välja, kas teil on sellised muutused *FGFR3* geenis, et teha kindlaks, kas see ravim on teie jaoks õige.

Balversa toimeaine erdafitiniib toimib, blokeerides kehas valkusid, mida nimetatakse FGFR türosiini kinaasideks. See aitab aeglustada või peatada *FGFR3* geeni kõrvalekaldest tingitud patoloogiliste FGFR3 retseptoritega vähirakkude kasvamist.

2. Mida on vaja teada enne Balversa võtmist

Balversat ei tohi võtta

- kui olete erdafitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Balversa kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teie vere fosfaadisisaldus on suurenenud
- kui teil on probleeme nägemise või silmadega
- kui te olete rase
- kui olete rasedustamisvõimeline naine.

Probleemid silmadega (nägemisega)

Balversa suurendab teie riski tsentraalse seroosse retinopaatia (*central serous retinopathy*, CSR; seisund, mille korral vedelik koguneb kollatähni, silmapõhjas asuva võrkkesta keskosas, mis hakkab irduma, põhjustades hägusust ja moonutatud nägemist). 65-aastastel ja vanematel inimestel on CSR-i risk suurem.

- Enne Balversaga ravi alustamist tehakse teile ulatuslikud silmauuringud, sh nägemist, võrkkesta ja silmastruktuure kontrollivad uuringud.
- Arst jälgib hoolikalt teie silmi, tehas silmauuringuid esimesel 4 ravikuul üks kord kuus ning edaspidi iga 3 kuu järel.
- Kui teil tekivad mis tahes nägemise halvenemise sümptomid, peab arst kiiresti tegema teile silmauuringu.
- Rääkige viivitamatult oma arstile, kui teil tekivad mis tahes CSR-i sümptomid, sh hägune nägemine või vähenenud perifeerne nägemine (külgnägemine), tume täpp nägemisvälja keskel, moonutatud nägemine nägemisvälja keskel, kus jooned murduvad või painduvad, esemed näivad väiksemad või kaugemal kui nad tegelikult on, värvid muutuvad tuhmiks, nägemisväljas liiguvad hõljumid või tähnid, te näete valgussähvatusi või teile tundub, nagu vaataksite läbi kardina. Vt ka lõik 4 „Kõige olulisemad kõrvaltoimed“.
- Kui teil tekib ravi ajal Balversaga CSR, võib arst teie ravi ajutiselt katkestada. Ravi lõpetatakse alaliselt, kui sümptomid ei taandu 4 nädalaga või on väga rasked.

Ravi ajal Balversaga peate te silmade kuivuse vältimiseks ja raviks kasutama regulaarselt silmatilku või -geele.

Vere suur fosfaadisisaldus (hüperfosfateemia)

Balversa võib suurendada teie vere fosfaadisisaldust (hüperfosfateemia). See on Balversa teadaolev kõrvaltoime, mis tavaliselt esineb mõne esimese nädala jooksul pärast ravi alustamist. See võib viia mineraalainete, nt kaltsiumi kuhjumiseni teie pehmetes kudedes ning põhjustada naha kaltsinoosi (kaltsiumi kogunemine nahas, mis põhjustab kõvasid muhke või sõlmesid) ja mitteureemilist kaltsinoosi (harvaesinev nahahaigus, mis põhjustab valulikke nahahaavandeid veresoontesse kuhjunud kaltsiumiladestuste tõttu).

- Arst jälgib ravi ajal teie vere fosfaadisisaldust. Ta võib soovitada teil piirata fosfaadirikaste toitude söömist ja vältida teiste vere fosfaadisisaldust suurendada võivate ravimite võtmist.
- Balversa võtmise ajal ei ole soovitatav kasutada D-vitamiini sisaldavaid toidulisandeid, sest see võib samuti soodustada fosfaadi- ja kaltsiumisisalduse suurenemist.
- Kui teie vere fosfaadisisaldus on liiga suur, võib arst teile soovitada ravimeid, mis aitavad seda reguleerida.
- Kui teil areneb välja vere suur fosfaadisisaldus, võib arst kohandada teie Balversa annust või üldse ravi lõpetada.
- Rääkige kohe oma tervishoiutöötajale, kui teil tekivad järgmised sümptomid, mis võivad olla hüperfosfateemia nähud:
 - valulikud nahakahjustused
 - lihaskrambid
 - tuimus või
 - torkimistunne suu ümbruses.

Nahakahjustused

Balversa võtmise ajal võib teil esineda sügelust, naha kuivust või punetust, paistetust, ketendust või hellust, peamiselt kätel või jalgadel (nn käte-jalgade sündroom). Te peate jälgima oma naha seisundit ja vältima tarbetut päikesevalguse käes viibimist, liigset seebi kasutamist ning pikaajalist suplust. Te peate regulaarselt kasutama nahka niisutavaid kehahooldusvahendeid ja vältima lõhnastatud tooteid.

Valgustundlikkus

Balversa võtmise ajal võite te muutuda päikesevalguse suhtes tundlikumaks. See võib põhjustada nahakahjustust. Te peate olema ettevaatlik ja võtma õue päikesevalguse kätte minnes tarvitusele mõned ettevaatusabinõud. Ettevaatusabinõude hulka kuuluvad nahka katva riietuse kandmine ja päikesekaitsevahendite kasutamine, et kaitsta ennast kahjulike päikesekiirte eest.

Küünte kahjustused

Balversa võtmise ajal võivad teie küüned küüneloožist lahti tulla, teil võib tekkida küüneümbruse infektsioon või küünte värvuse muutus. Te peate jälgima oma küüsi mis tahes infektsiooni nähtude suhtes ja rakendama ennetavat küünehooldust, mis hõlmab korralikku hügieeni ja käsimüügist saadavate küünetugevdajate kasutamist.

Limaskesta kahjustused

Balversa võtmise ajal võib teil esineda suukuivust ja suuhaavandeid. Balversa võtmise ajal peate te järgima head suuhügieeni ja vältima vürtsikaid või happelisi toite.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei kasutata lastel ega noorukitel, sest selles vanuserühmas on Balversa kasutamise kogemus piiratud. Lisateave on lõigus 4.

Muud ravimid ja Balversa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Balversa võtmine koos teatud muude ravimitega võib mõjutada Balversa toimet ja võib põhjustada kõrvaltoimeid.

Järgmised ravimid võivad vähendada Balversa efektiivsust, vähendades Balversa sisaldust veres:

- karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
- fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks)
- naistepuna ürt (kasutatakse depressiooni raviks).

Järgmised ravimid võivad suurendada Balversa kõrvaltoimete riski, suurendades Balversa sisaldust veres:

- flukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- itrakonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- ketokonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- posakonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- vorikonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- mikonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- tseritiniib (kasutatakse kopsuvähi raviks)
- klaritromütsiin (kasutatakse infektsioonide raviks)
- telitromütsiin (kasutatakse infektsioonide raviks)
- elvitegraviir (kasutatakse HIV raviks)
- ritonaviir (kasutatakse HIV raviks)
- paritapreviir (kasutatakse hepatiidi raviks)
- sakvinaaviir (kasutatakse HIV raviks)
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni raviks)
- nelfinaviir (kasutatakse HIV raviks)
- tipranaviir (kasutatakse HIV raviks)
- lopinaviir (kasutatakse HIV raviks)

- amiodaroon (kasutatakse rütmihäirete raviks)
- piperiin (kasutatakse toidulisandina).

Balversa võib suurendada mõnede teiste ravimite kõrvaltoimete riski, suurendades nende ravimite sisaldust veres. Selliste ravimite hulka kuuluvad:

- midasolaam (kasutatakse krampihoogude raviks)
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks)
- digoksiin (kasutatakse teatud südame rütmihäirete või südamepuudulikkuse raviks)
- dabigatraan (kasutatakse verevedeldajana)
- apiksabaan (kasutatakse verevedeldajana).

Balversa koos toiduga

Ärge võtke Balversat koos greibimahla või pomerantsiga (mõruapelsin) – see tähendab nende söömist, mahla joomist või neid sisaldavate toidulisandite võtmist, sest see võib suurendada Balversa sisaldust teie veres.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage **enne** selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Teave naistele

- Rasedus
 - Balversa võib kahjustada teie sündimata last.
 - Te ei tohi kasutada Balversat raseduse ajal, välja arvatud juhul kui arst on seda teile soovitanud.
 - Te ei tohi rasestuda ravi ajal Balversaga ja 1 kuu jooksul pärast Balversa viimast annust.
 - Rääkige viivitamatult arstile, kui te olete rasestunud.
- Rasedustest
 - Teie arst palub teil teha rasedustesti enne, kui alustate ravi Balversaga.
- Rasestumisvastased vahendid
 - Balversa võib vähendada mõnede rasestumisvastaste meetodite efektiivsust. Rääkige oma arstiga sobivatest rasestumisvastastest vahenditest Balversa võtmise ajal. Naised, kes võivad rasestuda, peavad kasutama üliefektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ning vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi Balversaga.
- Imetamine
 - Ravi ajal Balversaga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast selle ravimi viimast annust ärge toitke last rinnaga.

Teave meestele

Mehed peavad ravi ajal Balversaga ja 1 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (kondoomi). Samuti ei tohi te ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimast annust spermat annetada ega jätta seda säilitamiseks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Balversat võtvatel patsientidel on teatatud silmaprobleemidest. Kui teil on probleeme, mis mõjutavad teie silmanägemist, ärge juhtige autot ega käsitsege mis tahes tööriistu või masinaid enne, kui nägemine on taastunud.

Balversa sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Balversat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Teie arst arvutab teile välja annuse ja selle, kui tihti te peate seda ravimit võtma.

- Balversa soovitatav algannus on 8 mg üks kord ööpäevas suukaudselt.
 - Selle annuse saamiseks peate te võtma ühe 5 mg tableti ja ühe 3 mg tableti või kaks 4 mg tabletti.

Ligikaudu 2 nädalat pärast Balversa võtmise algust teeb arst teile vereanalüüsi, et kontrollida teie vere fosfaadisaldust.

- Selle vereanalüüsi tulemuse alusel ning sõltuvalt sellest, kas teil on või ei ole tekkinud kõrvaltoimeid, võib teie arst suurendada teie annust 9 mg-ni ööpäevas.

Arst võib ka otsustada, et teie annust tuleb vähendada, kui teil esineb teatud kõrvaltoimeid, nagu haavandid suus, punetus, tursed, ketendus või hellus peamiselt kätel või jalgadel, küünte eraldumine küüneloožist, vere suur fosfaadisaldus.

Kuidas seda ravimit võtta

- Neelake Balversa tabletid tervelt.
- Te võite seda ravimit võtta koos toiduga või ilma.
- Proovige seda ravimit võtta iga päev samal kellaajal. See aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.
- Kui te oksendate, ärge võtke teist tabletti. Võtke oma järgmine annus järgmisel päeval tavapärasel ajal.

Kui te võtate Balversat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Balversat, helistage oma arstile või pöörduge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Balversat võtta

- Kui teil jääb annus võtmata, võtke see sisse samal päeval niipea kui võimalik. Järgmisel päeval võtke Balversa tavapärane annus.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Balversa võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige olulisemad kõrvaltoimed

Teatage viivitamatult oma arstile, kui te märkate mõnda alljärgnevatest tõsisest kõrvaltoimetest:

Tsentraalne seroosne retinopaatia (CSR) (**väga sage**: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Järgmised sümptomid võivad olla CSR-i nähud:

- hägune nägemine või vähenenud perifeerne (kül)nägemine
- tume täpp nägemisvälja keskel
- venitatud nägemine nägemisvälja keskel, kus jooned kas murduvad või painduvad
- esemed näivad väiksematena või kaugemal, kui nad tegelikult on

- värvid muutuvad tuhmiks
- hõljumid või tähnid, mis liiguvad üle nägemisvälja, valgussähvatused või tunne, nagu te vaataks läbi kardina.

Hüperfosfateemia (**väga sage**: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Järgmine sümptom võib olla hüperfosfateemia näht:

- vere suur fosfaadisaldus.

Küünte kahjustused (**väga sage**: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Järgmised sümptomid võivad olla küünte kahjustuste nähud:

- küünte irdumine küüneloožist (onühholüüs)
- nahainfektsioon küüne ümbruses (paronühhia)
- haprad küüned (küünte kahjustus)
- küünte värvuse muutus (küüned on teist värvi).

Nahakahjustused (**väga sage**: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Järgmised sümptomid võivad olla nahakahjustuste nähud:

- punetus, turse, ketendus või hellus, peamiselt kätel või jalgadel (nn käte-jalgade sündroom)
- juuste väljalangemine (alopeesia)
- kuiv nahk.

Limaskestade kahjustused (**väga sage**: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Järgmised sümptomid võivad olla limaskestade kahjustuste nähud:

- suuhaavandid (stomatiit)
- suu kuivus.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui te märkate mõnda eespool mainitud „tsentraalse seroosse retinopaatia“, „hüperfosfateemia“, „küünte kahjustuste“, „nahakahjustuste“ või „limaskestade kahjustuste“ nähtudest.

Teie arst võib paluda teil lõpetada Balversa võtmine või saata teid spetsialisti konsultatsioonile, kui teil on probleeme silmade või nägemisega.

Teised kõrvaltoimed võivad esineda järgmiste esinemissagedustega:

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus
- vähenenud söögiisu
- maitsetundlikkuse muutus, nii et toidul on metallimaitse, hapu või mõru maitse (düsgeusia)
- kehakaalu langus
- kõhukinnisus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- silmade kuivus
- nõrkus ja äärmine väsimus
- vere väike naatriumisisaldus (hüponatreemia)
- kreatiniinisalduse suurenemine veres (kreatiini taseme tõus)
- maksaensüümialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres (ALAT-i tõus)
- maksaensüümi aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres (ASAT-i tõus)
- vere punaliblede väike arv (aneemia)
- ninaverejooksud (epistaksis).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- valulikud küüned
- jooned küünel või küüntel, küünte murdumine
- väga kuiv nahk

- pragunev, paksenenud või ketendav nahk
- sügelus või sügelev nahalööve (ekseem)
- ebaharilikud nahamoodustised või naha välimuse muutus
- lööve
- kuivad või põletikulised silmad (konjunktiviit)
- silma eesmise osa (sarvkesta) haavandid või põletik
- silmaläätse hägusus (katarakt)
- punased ja paistes silmalaud
- vesised silmad
- vere suur kaltsiumisisaldus
- vere väike fosfaadisisaldus
- nina kuivus
- seedehäire (düspepsia)
- järsk neerufunktsiooni vähenemine
- kõrvalkilpnäärmehormooni (paratüreoidhormoon, PTH) suur sisaldus (hüperparatüreosis)
- neerupuudulikkus
- neeruprobleemid (neerukahjustus)
- maksakahjustus (hepaatiline tsütolüüs)
- maksafunktsiooni kõrvalekalded
- vere suur bilirubiinisisaldus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- küünealune veritsus
- küünte ebamugavustunne või valu
- nahareaktsioon
- naha õhenemine
- peopesade punetus
- limaskestade (sh nina, suu, silmade, tupe) kuivus
- kaltsiumiladestused veresoontes, mis võivad põhjustada verehüübeid, nahahaavandeid ja tõsiseid infektsioone.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib midagi eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Balversa võib lastel (< 18-aastased) põhjustada kiirenenud kasvu või puusaliigese korrapäratut kasvu või kahjustusi. Kui teil või teie lapsel tekib puusa- või põlvevalu või seletamatu lonkamine, pidage nõu oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Balversat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on rikutud või sellel on võltsimise tunnuseid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Balversa sisaldab

- Toimeaine on erdafitiniib.
- Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kas 3 mg, 4 mg või 5 mg erdafitiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat (E572), mannitool (E421), meglumiin ja mikrokristalliline tselluloos (E460).
 - Tableti kate (Opadry amb II): glütseroolmonokaprülökapaat (tüüp I), osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol, naatriumlaurülsulfaat, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) (ainult 4 mg ja 5 mg tabletid), must raudoksiid (E172) (ainult 5 mg tabletid).

Kuidas Balversa välja näeb ja pakendi sisu

Balversa 3 mg õhukese polümeerikattega tablett on kollane ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „3“; teisel küljel on „EF“.

Balversa 4 mg õhukese polümeerikattega tablett on oranž ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „4“; teisel küljel on „EF“.

Balversa 5 mg õhukese polümeerikattega tablett on pruun ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „5“; teisel küljel on „EF“.

Balversa õhukese polümeerikattega tabletid tarnitakse lapsekindlas pudelis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pudel:

Tabletid tarnitakse plastpudelis, millel on lapsekindel sulgur. Igas pudelis on kas 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on üks pudel.

3 mg tablett:

- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

4 mg tablett:

- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

5 mg tablett:

- Üks karp sisaldab ühte pudelit, milles on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen

Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.