

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Balversa 3 mg filmom obložene tablete
Balversa 4 mg filmom obložene tablete
Balversa 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Balversa 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg erdafitiniba.

Balversa 4 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg erdafitiniba.

Balversa 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg erdafitiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete od 3 mg

Žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 7,6 mm, s utisnutom oznakom „3” s jedne strane i „EF” s druge strane.

Tablete od 4 mg

Narančasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,1 mm, s utisnutom oznakom „4” s jedne strane i „EF” s druge strane.

Tablete od 5 mg

Smeđa, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s utisnutom oznakom „5” s jedne strane i „EF” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Balversa je u monoterapiji indicirana za liječenje neresektabilnog ili metastatskog urotelnog karcinoma koji sadrži promjene gena *FGFR3* osjetljive na terapiju u odraslih bolesnika koji su prethodno primili najmanje jednu liniju liječenja koja je sadržavala inhibitor PD-1 ili PD-L1 za neresektabilnu ili metastatsku bolest (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Balversa mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Prije primjene lijeka Balversa liječnik mora potvrditi prisutnost promjene(a) gena *FGFR3* osjetljive(ih) na terapiju (vidjeti dio 5.1), što se procjenjuje *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom s oznakom CE namijenjenim za tu svrhu. Ako je *in vitro* dijagnostički test s oznakom CE nedostupan, treba upotrijebiti neki drugi validirani test.

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka Balversa iznosi 8 mg peroralno jedanput na dan.

Potrebno je nastaviti s primjenom te doze i ocijeniti razinu fosfata u serumu između 14. i 21. dana nakon uvođenja terapije. Ako razina fosfata u serumu iznosi < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) i nisu zabilježeni toksični učinci povezani s lijekom, dozu treba povećati na 9 mg jedanput na dan. Ako razina fosfata iznosi ≥ 9,0 mg/dl, slijedite odgovarajuće prilagodbe doze navedene u Tablici 2. Nakon 21. dana odluka o povećanju doze ne smije se temeljiti na razini fosfata u serumu.

Ako u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Balversa dođe do povraćanja, sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan.

Trajanje liječenja

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Balversa, može je uzeti što je prije moguće. Sljedeći dan treba nastaviti s uobičajenim rasporedom primjene lijeka Balversa jedanput na dan. Ne smiju se uzimati dodatne tablete da bi se nadoknadila propuštena doza.

Smanjenje doze i zbrinjavanje nuspojava

Za preporučeni raspored smanjivanja doze vidjeti Tablice 1 – 5.

Tablica 1: Raspored smanjivanja doze lijeka Balversa

Doza	1. smanjenje doze	2. smanjenje doze	3. smanjenje doze	4. smanjenje doze	5. smanjenje doze
9 mg → (npr. 3 tablete od 3 mg)	8 mg (npr. 2 tablete od 4 mg)	6 mg (2 tablete od 3 mg)	5 mg (1 tableta od 5 mg)	4 mg (1 tableta od 4 mg)	Prekid primjene
8 mg → (npr. 2 tablete od 4 mg)	6 mg (2 tablete od 3 mg)	5 mg (1 tableta od 5 mg)	4 mg (1 tableta od 4 mg)	Prekid primjene	

Zbrinjavanje hiperfosfatemije

Hiperfosfatemija je očekivan i prolazan farmakodinamički učinak inhibitora FGFR-a (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Koncentracije fosfata treba odrediti prije primjene prve doze i zatim ih kontrolirati jedanput mjesečno. Kod povišenih koncentracija fosfata u bolesnika liječenih lijekom Balversa treba slijediti smjernice za prilagodbu doze navedene u Tablici 2. Kod perzistentno povišenih koncentracija fosfata po potrebi treba razmotriti dodavanje lijeka koji veže fosfate, a ne sadrži kalcij (npr. sevelamerkarbonat) (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze na temelju koncentracija fosfata u serumu kod primjene lijeka Balversa nakon povećanja doze

Koncentracija fosfata u serumu	Liječenje lijekom Balversa
Kod koncentracija fosfata $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l) treba ograničiti unos fosfata na 600 – 800 mg na dan.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
7,00 – 8,99 mg/dl (2,25 – 2,90 mmol/l)	Nastaviti liječenje lijekom Balversa. Uvesti primjenu lijeka koji veže fosfate uz obrok dok razina fosfata ne bude < 7,00 mg/dl. Ako se razina fosfata u serumu održi na $\geq 7,00$ mg/dl tijekom 2 mjeseca ili ako nastupe dodatni štetni događaji ili dodatni poremećaji ravnoteže elektrolita povezani s dugotrajnom hiperfosfatemijom, potrebno je smanjiti dozu.
9,00 – 10,00 mg/dl (2,91 – 3,20 mmol/l)	Odgoditi primjenu lijeka Balversa dok se razina fosfata u serumu ne vrati na < 7,00 mg/dl (preporučuje se tjedno testiranje). Uvesti primjenu lijeka koji veže fosfate uz obrok dok se razina fosfata u serumu ne vrati na < 7,00 mg/dl. Nastaviti liječenje istom dozom (vidjeti Tablicu 1). Ako se razina fosfata u serumu održi na $\geq 9,00$ mg/dl tijekom 1 mjeseca ili ako nastupe dodatni štetni događaji ili dodatni poremećaji ravnoteže elektrolita povezani s dugotrajnom hiperfosfatemijom, potrebno je smanjiti dozu.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Odgoditi primjenu lijeka Balversa dok se razina fosfata u serumu ne vrati na < 7,00 mg/dl (preporučuje se tjedno testiranje). Nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu (vidjeti Tablicu 1). Ako se razina fosfata u serumu održi na $\geq 10,00$ mg/dl tijekom > 2 tjedna, potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom Balversa. Medicinsko zbrinjavanje simptoma sukladno kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.4).
Značajna promjena u odnosu na početnu bubrežnu funkciju ili hipokalcijemija 3. stupnja zbog hiperfosfatemije	Liječenje lijekom Balversa treba trajno obustaviti. Medicinsko zbrinjavanje sukladno kliničkoj potrebi.

Zbrinjavanje poremećaja oka

Liječenje lijekom Balversa treba obustaviti ili prilagoditi na temelju toksičnih učinaka povezanih s erdafitinibom, kako je navedeno u Tablici 3.

Tablica 3: Smjernice za zbrinjavanje poremećaja oka kod primjene lijeka Balversa

Stupanj težine	Prilagodba doze lijeka Balversa
1. stupanj Asimptomatski ili blago simptomatski poremećaj; znakovi primjetni samo pri kliničkom pregledu ili dijagnostičkoj obradi, ili odstupanje rezultata testa Amslerovom mrežom	Uputiti bolesnika na oftalmološki pregled. Ako oftalmološki pregled nije moguće provesti unutar 7 dana, liječenje lijekom Balversa treba odgoditi sve dok se pregled ne provede. Ako se oftalmološkim pregledom ne utvrde toksični učinci na oči, liječenje lijekom Balversa treba nastaviti istom dozom. Ako se oftalmološkim pregledom dijagnosticiraju keratitis ili abnormalnosti mrežnice (npr. CSR ^a), liječenje lijekom Balversa treba odgoditi do njihova povlačenja. Ako se oftalmološkim pregledom utvrdi njihovo povlačenje unutar 4 tjedna, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu. Nakon ponovnog uvođenja lijeka Balversa bolesnika treba kontrolirati zbog mogućeg recidiva svakih 1 - 2 tjedna tijekom prvih mjesec dana, a zatim sukladno kliničkoj potrebi. Ako nema recidiva, razmotriti ponovno povećanje doze.
2. stupanj Umjeren poremećaj; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života primjerene za dob	Odmah odgoditi primjenu lijeka Balversa i uputiti bolesnika na oftalmološki pregled. Ako se ne utvrde toksični učinci na oči, liječenje erdafitinibom treba nastaviti dozom smanjenom za jednu razinu nakon povlačenja. Ako se oftalmološkim pregledom utvrdi povlačenje (potpuno povlačenje ili stabilizacija i izostanak simptoma) unutar 4 tjedna, liječenje lijekom Balversa treba nastaviti dozom smanjenom za jednu razinu. Nakon ponovnog uvođenja lijeka Balversa bolesnika treba kontrolirati zbog mogućeg recidiva svakih 1 - 2 tjedna tijekom prvih mjesec dana, a zatim sukladno kliničkoj potrebi.
3. stupanj Težak ili medicinski značajan poremećaj koji ne predstavlja neposrednu opasnost za vid; ograničava aktivnosti samoskrbi	Odmah odgoditi primjenu lijeka Balversa i uputiti bolesnika na oftalmološki pregled. U slučaju povlačenja (potpuno povlačenje ili stabilizacija i izostanak simptoma) unutar 4 tjedna, liječenje lijekom Balversa može se nastaviti dozom smanjenom za 2 razine. Nakon ponovnog uvođenja lijeka Balversa bolesnika treba kontrolirati zbog mogućeg recidiva svakih 1 - 2 tjedna tijekom prvih mjesec dana, a zatim sukladno kliničkoj potrebi. U slučaju recidiva razmotriti trajnu obustavu liječenja lijekom Balversa.
4. stupanj Posljedice opasne po vid; sljepoća (20/200 ili lošije).	Trajno obustaviti liječenje lijekom Balversa. Pratiti do potpunog povlačenja ili stabilizacije.

^a CSR: centralna serozna retinopatija, vidjeti dio 4.4.

Promjene noktiju, kože i sluznica

Kod primjene lijeka Balversa opažene su promjene noktiju, kože i sluznica. Liječenje lijekom Balversa treba prekinuti ili prilagoditi na temelju toksičnih učinaka povezanih s erdafitinibom, kako je navedeno u Tablici 4.

Tablica 4: Preporučene prilagodbe doze za nuspojave povezane s noktima, kožom i sluznicama kod primjene lijeka Balversa

Težina nuspojave	Balversa
<i>Poremećaj noktiju</i>	<i>Prilagodba doze lijeka Balversa</i>
1. stupanj	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
2. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa i ponoviti procjenu nakon 1 - 2 tjedna. Ako je nuspojava nastupila prvi put i ublaži se na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost unutar 2 tjedna, nastaviti liječenje istom dozom. Ako je nuspojava ponavljajuća ili se ublaži na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost nakon > 2 tjedna, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu.
3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa i ponoviti procjenu nakon 1 - 2 tjedna. Kad se nuspojava ublaži na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu.
4. stupanj	Obustaviti liječenje lijekom Balversa.
<i>Suha koža i toksični učinci na kožu</i>	
1. stupanj	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
2. stupanj	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa (do 28 dana) i ponovno procjenjivati kliničko stanje jednom tjedno. Kad se nuspojava ublaži na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu.
4. stupanj	Obustaviti liječenje lijekom Balversa.
<i>Oralni mukozitis</i>	
1. stupanj	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
2. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa ako bolesnik istodobno ima i druge nuspojave 2. stupnja povezane s erdafitinibom. Odgoditi primjenu lijeka Balversa ako je bolesnik već primao terapiju za zbrinjavanje simptoma više od tjedan dana. Ako se primjena lijeka Balversa odgodi, ponoviti procjenu nakon 1 - 2 tjedna. Ako je nuspojava nastupila prvi put i ublaži se na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost unutar 2 tjedna, nastaviti liječenje istom dozom. Ako je nuspojava ponavljajuća ili se ublaži na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost nakon > 2 tjedna, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu.
3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa i ponovno procijeniti kliničko stanje bolesnika nakon 1 – 2 tjedna. Kad se nuspojava ublaži na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu.
4. stupanj	Obustaviti liječenje lijekom Balversa.
<i>Suha usta</i>	
1. stupanj	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
2. stupanj	Nastaviti liječenje lijekom Balversa trenutnom dozom.
3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa (do 28 dana) i procjenjivati kliničko stanje jednom tjedno. Kad se nuspojava ublaži na ≤ 1 . stupanj ili početnu vrijednost, nastaviti liječenje dozom smanjenom za jednu razinu.

Tablica 5: Preporučene prilagodbe doze za druge nuspojave kod primjene lijeka Balversa

Druge nuspojave^a	
3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka Balversa dok se toksičnost ne ublaži na 1. stupanj ili početnu vrijednost, nakon čega se liječenje lijekom Balversa može nastaviti dozom smanjenom za jednu razinu.
4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje.

^a Stupnjevi za prilagodbu doze određeni na temelju verzije 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Prema rezultatima populacijskih farmakokinetičkih analiza nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni lijeka Balversa u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba razmotriti druge mogućnosti liječenja (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka Balversa u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije treba razmotriti druge mogućnosti liječenja (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Ne smatra se da su u starijih bolesnika potrebne specifične prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2).

Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika starijih od 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene erdafitiniba u pedijatrijskoj populaciji za liječenje urotelnog karcinoma.

Način primjene

Balversa je namijenjena za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele, s hranom ili bez nje, svaki dan u približno isto vrijeme.

Tijekom liječenja lijekom Balversa treba izbjegavati grejp i gorke naranče zbog njihove snažne inhibicije enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji oka

Prije početka liječenja lijekom Balversa potrebno je provesti početni oftalmološki pregled koji uključuje test Amslerovom mrežom, fundoskopiju, ocjenu oštine vida i optičku koherentnu tomografiju (engl. *optical coherence tomography*, OCT), ako je ona dostupna.

Balversa može uzrokovati poremećaje oka, uključujući centralnu seroznu retinopatiju (CSR) (skupni pojam koji uključuje odvajanje pigmentnog epitela mrežnice [engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED]), što uzrokuje oštećenje vidnog polja (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8). Ukupna incidencija CSR-a bila je viša u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (33,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (28,8%). Događaji RPED-a češće su se prijavljivali u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (6,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (2,1%). Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje bolesnika u dobi od 65 ili više godina, kao i onih s klinički značajnim medicinskim poremećajima oka, kao što su poremećaji mrežnice, koji uključuju, ali nisu ograničeni na CSR,

makularnu degeneraciju/degeneraciju mrežnice, dijabetičku retinopatiju i prethodno odvajanje mrežnice (vidjeti dio 4.8).

Simptomi suhoće oka tijekom liječenja lijekom Balversa zabilježeni su u 16,7% bolesnika, a u njih 0,3% bili su 3. ili 4. stupnja težine (vidjeti dio 4.8). Svi bolesnici trebaju primjenjivati očne kapi za ublažavanje iritacija za profilaksu ili liječenje suhoće oka (primjerice umjetne suze, gelove ili mast za hidraciju ili podmazivanje oka) najmanje svaka 2 sata dok su budni. Tešku suhoću oka povezanu s liječenjem treba ocijeniti oftalmolog.

Oftalmološki pregled, uključujući test Amslerovom mrežom, treba provoditi jednom mjesečno tijekom prva 4 mjeseca te svaka 3 mjeseca nakon toga, a u slučaju pojave vidnih simptoma mora se provesti odmah (vidjeti dio 4.2). Ako se otkriju bilo kakve abnormalnosti, treba slijediti smjernice za zbrinjavanje navedene u Tablici 3. Oftalmološki pregled treba uključivati ocjenu oštine vida, biomikroskopski pregled, fundoskopiju i OCT. Bolesnike koji su nakon očne nuspojave ponovno započeli liječenje lijekom Balversa potrebno je pomno nadzirati, što uključuje provedbu kliničkih oftalmoloških pregleda.

Liječenje lijekom Balversa treba odgoditi u slučaju pojave CSR-a i trajno obustaviti ako se CSR ne povuče unutar 4 tjedna ili ako je 4. stupnja težine. Kod očnih nuspojava treba slijediti smjernice za prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2, Zbrinjavanje poremećaja oka).

Hiperfosfatemija

Balversa može uzrokovati hiperfosfatemiju. Dugotrajna hiperfosfatemija može dovesti do mineralizacije mekih tkiva, kožne kalcinoze, neuremijske kalcifilaksije, hipokalcijemije, anemije, sekundarnog hiperparatiroidizma, grčeva u mišićima, napadaja, produljenja QT intervala i aritmija. Hiperfosfatemija je prijavljena rano tijekom liječenja lijekom Balversa, pri čemu se većina događaja javljala unutar prva 3 – 4 mjeseca, dok su se događaji 3. stupnja javljali unutar prvih mjesec dana liječenja.

Bolesnika treba zbog moguće pojave hiperfosfatemije nadzirati tijekom cijelog liječenja. Ako razina fosfata u serumu iznosi $\geq 5,5$ mg/dl, potrebno je ograničiti unos fosfata hranom (600 – 800 mg na dan) te izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji mogu povećati razine fosfata u serumu (vidjeti dio 4.2). U bolesnika liječenih erdafitinibom ne preporučuju se nadomjesci vitamina D jer oni mogu pridonijeti porastu razina fosfata i kalcija u serumu.

Ako razina fosfata u serumu iznosi $> 7,0$ mg/dl, treba razmotriti dodavanje oralnog lijeka koji veže fosfate dok se razina fosfata u serumu ne vrati na $< 7,0$ mg/dl. Ovisno o trajanju i težini hiperfosfatemije, potrebno je razmotriti odgodu primjene, smanjenje doze ili trajnu obustavu liječenja lijekom Balversa, kako je navedeno u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).

Primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval

Savjetuje se oprez kad se Balversa primjenjuje s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, ibutilid), makrolidni antibiotici, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (npr. citalopram, escitalopram), metadon, moksifloksacin i antipsihotici (npr. haloperidol i tioridazin).

Hipofosfatemija

Tijekom liječenja lijekom Balversa može se javiti hipofosfatemija. Potrebno je pratiti razinu fosfata u serumu tijekom liječenja erdafitinibom i za vrijeme privremenih prekida njegove primjene. Ako se razina fosfata u serumu smanji ispod granice normale, treba prekinuti terapiju za snižavanje razine fosfata i ukinuti ograničenja unosa fosfata hranom (ako je primjenjivo). Teška hipofosfatemija može se manifestirati konfuzijom, napadajima, žarišnim neurološkim simptomima, zatajivanjem srca, zatajivanjem dišnog sustava, mišićnom slabošću, rabdomiolizom i hemolitičkom anemijom. Za prilagodbe doze vidjeti dio 4.2. Reakcije povezane s hipofosfatemijom 3. – 4. stupnja zabilježene su u 1,0% bolesnika.

Poremećaji noktiju

Poremećaji noktiju, uključujući oniholizu, promjenu boje noktiju i paronihiju, mogu se javiti vrlo često tijekom liječenja lijekom Balversa (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma toksičnih učinaka na nokte.

Bolesnike treba savjetovati o preventivnim mjerama, kao što su održavanje dobre higijene i po potrebi primjena bezreceptnog preparata za jačanje noktiju, te ih nadzirati zbog mogućih znakova infekcije.

Liječenje lijekom Balversa treba obustaviti ili prilagoditi zbog toksičnih učinaka povezanih s erdafitinibom kako je navedeno u Tablici 4.

Poremećaji kože

Poremećaji kože, uključujući suhu kožu, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske alopecije i pruritus, mogu se javiti vrlo često tijekom liječenja lijekom Balversa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati i pružiti im potpurnu skrb, kao što je izbjegavanje nepotrebnog izlaganja suncu te prekomjernog korištenja sapuna i kupanja. Bolesnici trebaju redovito koristiti hidratantne kreme i izbjegavati parfimirane proizvode. Liječenje lijekom Balversa treba obustaviti ili prilagoditi zbog toksičnih učinaka povezanih s erdafitinibom kako je navedeno u Tablici 4.

Reakcije fotoosjetljivosti

Pri izlaganju suncu bolesnik treba nositi zaštitnu odjeću i/ili nanijeti sredstvo za zaštitu od sunca zbog mogućeg rizika od fototoksičnih reakcija povezanih s liječenjem lijekom Balversa.

Poremećaji sluznice

Tijekom liječenja lijekom Balversa vrlo često se mogu javiti stomatitis i suha usta (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima treba savjetovati da potraže liječničku pomoć u slučaju pogoršanja simptoma. Bolesnike treba nadzirati i pružiti im potpurnu skrb, kao što su dobra higijena usne šupljine, po potrebi ispiranje usta otopinom sode bikarbone 3 ili 4 puta na dan te izbjegavanje jako začinjene i/ili kisele hrane.

Liječenje lijekom Balversa treba obustaviti ili prilagoditi zbog toksičnih učinaka povezanih s erdafitinibom kako je navedeno u Tablici 4.

Laboratorijske pretrage

U bolesnika liječenih lijekom Balversa prijavljene su povišene razine kreatinina, hiponatrijemija, povišene razine transaminaza i anemija (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Balversa potrebno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku i biokemijske parametre u serumu kako bi se uočile te promjene.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Na temelju mehanizma djelovanja i rezultata ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja utvrđeno je da je erdafitinib embriotoksičan i teratogen (vidjeti dio 5.3). Trudnice treba upozoriti na mogući rizik za plod. Bolesnicama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovitu

kontracepciju prije i tijekom liječenja te još mjesec dana nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Bolesnike muškog spola treba uputiti da koriste učinkovitu kontracepciju (npr. prezervativ) te da ne smiju donirati ni pohranjivati sjeme tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa (vidjeti dio 4.6).

Prije početka liječenja lijekom Balversa u žena reproduktivne dobi preporučuje se provesti testiranje na trudnoću vrlo osjetljivim testom.

Kombinacija sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP2C9 ili CYP3A4

Istodobna primjena lijeka Balversa i umjerenih inhibitora CYP2C9 ili snažnih inhibitora CYP3A4 zahtijeva prilagodbu doze (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Balversa sa snažnim induktorima CYP3A4. Istodobna primjena lijeka Balversa i umjerenih induktora CYP3A4 zahtijeva prilagodbu doze (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s hormonskim kontraceptivima

Istodobna primjena lijeka Balversa može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Bolesnicama koje koriste hormonske kontraceptive treba savjetovati da koriste neki drugi oblik kontracepcije na koji ne utječu induktori enzima (npr. nehormonski intrauterini uložak) ili dodatnu nehormonsku kontracepciju (npr. prezervativ) tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na lijek Balversa

Umjereni inhibitori CYP2C9 ili snažni inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena s umjerenim inhibitorom CYP2C9 ili snažnim inhibitorom CYP3A4 povećala je izloženost erdafitinibu i može dovesti do povećane toksičnosti povezane s lijekom. U odnosu na samostalnu primjenu erdafitiniba, srednje vrijednosti omjera (90% CI) za $C_{\max}$ i AUC_{∞} erdafitiniba pri njegovoj istodobnoj primjeni s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP2C9 i CYP3A4, iznosile su 121% (99,9; 147) odnosno 148% (120; 182). U odnosu na samostalnu primjenu erdafitiniba, $C_{\max}$ erdafitiniba pri njegovoj istodobnoj primjeni s itraconazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4 i inhibitorom P-gp-a, iznosio je 105% (90% CI: 86,7; 127), a AUC_{∞} je iznosio 134% (90% CI: 109; 164). Treba razmotriti primjenu drugih lijekova koji nemaju ili imaju minimalan potencijal za inhibiciju enzima. Ako se Balversa primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP2C9 ili snažnim inhibitorom CYP3A4 (kao što su itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klaritromicin, telitromicin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sakvinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron, piperin), dozu lijeka Balversa treba smanjiti za jednu razinu u skladu s podnošljivošću (vidjeti dio 4.2). Ako se primjena umjerenog inhibitora CYP2C9 ili snažnog inhibitora CYP3A4 prekine, doza lijeka Balversa može se prilagoditi u skladu s podnošljivošću (vidjeti dio 4.4).

Tijekom liječenja lijekom Balversa treba izbjegavati grejp i gorke naranče zbog njihove snažne inhibicije CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Snažni ili umjereni induktori CYP3A4

Istodobna primjena s karbamazepinom, snažnim induktorom CYP3A4 i slabim induktorom CYP2C9, smanjuje izloženost erdafitinibu. U odnosu na samostalnu primjenu erdafitiniba, srednje vrijednosti omjera za $C_{\max}$ i AUC_{∞} erdafitiniba pri njegovoj istodobnoj primjeni s karbamazepinom iznosile su 65,4% (90% CI: 60,8; 70,5) odnosno 37,7% (90% CI: 35,4; 40,2). Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Balversa sa snažnim induktorima CYP3A4 (kao što su apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava). Kod istodobne primjene s umjerenim induktorom CYP3A4 (kao što su dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagoliks, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, peksidartinib, fenobarbital, primidon, repotrektinib, rifabutin, sotorasib, etiltelotristat) dozu lijeka Balversa treba oprezno povećati za 1 - 2 mg i postupno prilagođavati svaka 2 - 3 tjedna na temelju kliničkog praćenja zbog mogućih nuspojava, ali ne smije premašiti 9 mg. Ako se primjena umjerenog induktora CYP3A4 prekine, doza lijeka Balversa može se prilagoditi u skladu s podnošljivošću (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Učinak lijeka Balversa na druge lijekove

Supstrati glavnih CYP izooblika (uključujući hormonske kontraceptive)

U odnosu na samostalnu primjenu midazolama, srednje vrijednosti omjera za $C_{\max}$ i AUC_{∞} midazolama (osjetljivog supstrata CYP3A4) pri njegovoj istodobnoj primjeni s erdafitinibom iznosile su 86,3% (90% CI: 73,5; 101) odnosno 82,1% (90% CI: 70,8; 95,2). Erdafitinib nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku midazolama. Međutim, ne može se isključiti da indukcija CYP3A4 nakon samostalne primjene lijeka Balversa ili nakon istodobne primjene lijeka Balversa s drugim induktorima CYP3A4 može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva.

Bolesnicama koje koriste hormonske kontraceptive treba savjetovati da koriste neki drugi oblik kontracepcije na koji ne utječu induktori enzima (npr. nehormonski intrauterini uložak) ili dodatnu nehormonsku kontracepciju (npr. prezervativ) tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa (vidjeti dio 4.4).

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Erdafitinib je inhibitor P-gp-a. Istodobna primjena lijeka Balversa i supstrata P-gp-a može povećati sistemsku izloženost tim lijekovima. Da bi se minimizirala mogućnost interakcija, oralne supstrate P-gp-a uskog terapijskog indeksa (kao što su kolhicin, digoksin, dabigatran i apiksaban) treba uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon erdafitiniba.

Supstrati prijenosnika organskih kationa 2 (engl. organic cation transporter 2, OCT2)

U odnosu na samostalnu primjenu metformina, srednje vrijednosti omjera za $C_{\max}$ i AUC_{∞} metformina (osjetljivog supstrata OCT2) pri njegovoj istodobnoj primjeni s erdafitinibom iznosile su 109% (90% CI: 90,3; 131) odnosno 114% (90% CI: 93,2; 139). Erdafitinib nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku metformina.

Lijekovi koji mogu utjecati na razine fosfata u serumu

U bolesnika liječenih lijekom Balversa primjenu lijekova koji mogu utjecati na razine fosfata u serumu treba izbjegavati do određivanja serumske razine fosfata između 14. i 21. dana od početka liječenja zbog mogućeg utjecaja na odluku o povećanju doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Na temelju mehanizma djelovanja i rezultata ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja utvrđeno je da erdafitinib može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Bolesnicama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovitu kontracepciju prije i tijekom liječenja te još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa. Bolesnike muškog spola treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju (npr. prezervativ) te da ne smiju donirati ni pohranjivati sjeme tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa.

Istodobna primjena lijeka Balversa može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Bolesnicama koje koriste hormonske kontraceptive treba savjetovati da koriste neki drugi oblik kontracepcije na koji ne utječu induktori enzima (npr. nehormonski intrauterini uložak) ili dodatnu nehormonsku kontracepciju (npr. prezervativ) tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa (vidjeti dio 4.5).

Testiranje na trudnoću

Prije početka liječenja lijekom Balversa u žena reproduktivne dobi preporučuje se provesti testiranje na trudnoću visokoosjetljivim testom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni erdafitiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). S obzirom na mehanizam djelovanja erdafitiniba i rezultate ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja, Balversa se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje erdafitinibom.

Ako se Balversa primjenjuje tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni dok uzima lijek Balversa, treba je upozoriti na moguću opasnost za plod i savjetovati o njezinim kliničkim i terapijskim mogućnostima. Bolesnicama treba savjetovati da obavijeste svog zdravstvenog radnika ako zatrudne ili posumnjaju na trudnoću tijekom liječenja lijekom Balversa ili unutar mjesec dana nakon njegova završetka.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti erdafitiniba u majčinom mlijeku niti o njegovim učincima na dojenče ili proizvodnju mlijeka.

Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa.

Plodnost

Nema podataka o učinku erdafitiniba na plodnost ljudi. Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja erdafitiniba na plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). S obzirom na preliminarnu ocjenu plodnosti u općim ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3) i farmakološko djelovanje erdafitiniba, ne može se isključiti štetan učinak na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Balversa umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod liječenja inhibitorima FGFR-a i lijekom Balversa zabilježeni su poremećaji oka, kao što su centralna serozna retinopatija ili keratitis. Ako bolesnici primijete simptome povezane s liječenjem koji im utječu na vid, preporučuje se da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok se ti učinci ne povuku (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su hiperfosfatemija (78,5%), proljev (55,5%), stomatitis (52,8%), suha usta (39,9%), smanjen apetit (31,7%), suha koža (28,0%), centralna serozna retinopatija (28,0%), anemija (28,2%), konstipacija (27,3%), disgeuzija (26,3%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (25,5%), alopecija (23,2%), astenija (23,0%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (21,7%), oniholiza (21,7%), umor (20,3%), mučnina (18,6%), smanjenje tjelesne težine (18,4%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (18,0%), suhoća oka (16,7%), promjena boje noktiju (15,9%), povraćanje (13,8%), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (13,8%), hiponatrijemija (13,4%), paronihija (12,5%), distrofija noktiju (11,9%), onihomadeza (11,5%), epistaksa (10,6%), poremećaj noktiju (10,2%) i bol u abdomenu (10,0%).

Najčešće nuspojave 3. ili višeg stupnja bile su stomatitis (10,6%), hiponatrijemija (8,8%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (7,9%), oniholiza (4,8%), proljev (4,0%), hiperfosfatemija (2,9%), smanjen tek (2,5%) i distrofija noktiju (2,5%). Povezani štetni događaji 3. ili 4. stupnja koji su se javili tijekom liječenja (47,6% naspram 43,5%) i povezani ozbiljni štetni događaji (14,6% naspram 10,5%) češće su prijavljeni u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one u dobi od < 65 godina.

Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze zabilježene su u 59,7% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su stomatitis (15,4%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (9,6%), oniholiza (7,3%) i hiperfosfatemija (5,2%).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja zabilježene su u 19,4% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (1,7%) i stomatitis (1,5%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 479 bolesnika s lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim urotelnim karcinomom liječenih lijekom Balversa u kliničkim ispitivanjima. Bolesnici su primali lijek Balversa u početnoj dozi od 8/9 mg peroralno jedanput na dan. Medijan trajanja liječenja iznosio je 4,8 mjeseci (raspon: 0,1 – 43,4 mjeseca).

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su prema kategoriji učestalosti u Tablici 6 u nastavku. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6: Nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Endokrini poremećaji	često	hiperparatireoidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hiperfosfatemija, hiponatrijemija, smanjen apetit
	često	hiperkalcijemija, hipofosfatemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija
Poremećaji oka	vrlo često	centralna serozna retinopatija ^a , suhoća oka
	često	ulcerozni keratitis, keratitis, konjunktivitis, kseroftalmija, katarakta, blefaritis, pojačano suzenje
Krvožilni poremećaji	manje često	vaskularna kalcifikacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	epistaksa
	često	suhoća nosa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, stomatitis ^b , suha usta, konstipacija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu
	često	dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	paronihija, oniholiza, onihomadeza, distrofija noktiju, poremećaj noktiju, promjena boje noktiju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske alopecije, suha koža
	često	onihalgija, onihoklazija, brazdanje noktiju, kožne fisure, pruritus, ljuštenje kože, kseroderma, hiperkeratoza, kožna lezija, ekcem, osip
	manje često	krvarenje iz ležišta nokta, nelagoda u noktima, atrofija kože, palmarni eritem, toksični učinci na kožu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	akutno oštećenje bubrega, oštećenje bubrežne funkcije, zatajivanje bubrega
Poremećaji jetre i žuči	često	jetrena citoliza, nepravilna funkcija jetre, hiperbilirubinemija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija, umor
	manje često	suhoća sluznice
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
Pretrage	vrlo često	smanjenje tjelesne težine, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze

^a Centralna serozna retinopatija uključuje odvajanje mrežnice, odvajanje staklovine, edem mrežnice, retinopatiju, korioretinopatiju, odvajanje pigmentnog epitela mrežnice, odvajanje makularnog pigmentnog epitela mrežnice, odvajanje makule, serozno odvajanje mrežnice, subretinalnu tekućinu, zadebljanje mrežnice, korioretinitis, seroznu retinopatiju, makulopatiju, efuziju žilnice, zamagljen vid, poremećaj vida, smanjenu oštrinu vida.

^b Stomatitis uključuje ulceracije u ustima.

Opis odabranih nuspojava

Centralna serozna retinopatija (CSR)

CSR je prijavljen u 31,5% bolesnika, a medijan vremena do prvog nastupa događaja bilo kojeg stupnja iznosio je 51 dan (vidjeti dio 4.4). Najčešće prijavljeni događaji bili su zamagljen vid, korioretinopatija, odvajanje pigmentnog epitela mrežnice, smanjena oštrina vida, poremećaj vida, odvajanje mrežnice, retinopatija i subretinalna tekućina. CSR 3. ili 4. stupnja prijavljen je u 2,7% bolesnika. Većina događaja CSR-a nastupila je unutar prvih 90 dana liječenja. Do završnog datuma prikupljanja podataka CSR se povukao u 43,0% bolesnika. Kod 11,3% bolesnika s CSR-om liječenje je privremeno prekinuto, dok je kod njih 14,6% smanjena doza. Zabilježeno je

3,3% bolesnika koji su prekinuli liječenje lijekom Balversa zbog: odvajanja pigmentnog epitela mrežnice (1,7%), korioretinopatije (0,6%), smanjene oštine vida (0,6%), makulopatije (0,4%), zamagljenog vida (0,2%), poremećaja vida (0,2%), odvajanja mrežnice (0,2%) i subretinalne tekućine (0,2%).

Drugi poremećaji oka

Poremećaji oka (osim centralne serozne retinopatije) prijavljeni su u 36,3% bolesnika. Najčešće prijavljeni događaji bili su suhoća oka (16,7%), konjunktivitis (9,8%) i pojačano suženje (9,2%). Među bolesnicima s događajima, u njih 4,8% doza je bila smanjena, dok je njih 6,7% privremeno prekinulo liječenje. Liječenje erdafitinibom je zbog poremećaja oka prekinulo 1,3% ispitanika. Medijan vremena do prvog nastupa poremećaja oka iznosio je 53 dana (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji noktiju

Poremećaji noktiju prijavljeni su u 62,6% bolesnika. Najčešće prijavljeni događaji uključivali su oniholizu (21,7%), promjenu boje noktiju (15,9%), paronihiju (12,5%), distrofiju noktiju (11,9%) i onihomadezu (11,5%). Incidencija poremećaja noktiju povećala se nakon prvog mjeseca izloženosti. Medijan vremena do nastupa poremećaja noktiju bilo kojeg stupnja iznosio je 63 dana.

Kožni poremećaji

Kožni poremećaji prijavljeni su u 54,5% bolesnika. Najčešće prijavljeni događaji bili su suha koža (28%) i sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze (25,5%). Medijan vremena do nastupa kožnog poremećaja bilo kojeg stupnja iznosio je 47 dana.

Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava prijavljeni su u 83,9% bolesnika. Najčešće prijavljeni događaji bili su proljev (55,5%), stomatitis (52,8%) i suha usta (39,9%). Medijan vremena do nastupa poremećaja probavnog sustava bilo kojeg stupnja iznosio je 15 dana.

Hiperfosfatemija i mineralizacija mekih tkiva

Erdafitinib može uzrokovati hiperfosfatemiju. Porasti koncentracije fosfata očekivan su i prolazan farmakodinamički učinak (vidjeti dio 5.1). Hiperfosfatemija je prijavljena kao štetni događaj u 78,5% bolesnika liječenih lijekom Balversa. Hiperfosfatemija je prijavljena rano tijekom liječenja erdafitinibom, pri čemu su se događaji 1. – 2. stupnja načelno javljali unutar prva 3 ili 4 mjeseca, a događaji 3. stupnja unutar prvih mjesec dana. Medijan vremena do nastupa hiperfosfatemije bilo kojeg stupnja iznosio je 16 dana. Vaskularna kalcifikacija opažena je u 0,2% bolesnika liječenih lijekom Balversa (vidjeti dio 4.2). Među bolesnicima liječenima lijekom Balversa hiperkalcijemija je opažena u njih 6,1%, a hiperparatireoidizam u njih 2,9% (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2).

Hipofosfatemija

Erdafitinib može uzrokovati hipofosfatemiju. Hipofosfatemija se javila u 5,6% bolesnika. Reakcije povezane s hipofosfatemijom 3. – 4. stupnja zabilježene su u 1,0% bolesnika. Medijan vremena do nastupa je za 3. stupanj iznosio 140 dana. Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan niti je doveo do obustave liječenja ili smanjenja doze. Liječenje je privremeno prekinuto u 0,2% bolesnika.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Odstupanja u laboratorijskim nalazima (osim hiperfosfatemije, koja je posebno opisana) zabilježena su u 53,4% bolesnika. Najčešće prijavljena odstupanja u laboratorijskim nalazima bila su anemija (28,2% (135 bolesnika); medijan vremena do nastupa iznosio je 44 dana; povuklo se u 38,5% (52/135)), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (21,7% (104 bolesnika); medijan vremena do nastupa iznosio je 41 dan; povuklo se u 75% (78/104)), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (18% (86 bolesnika); medijan vremena do nastupa iznosio je 37 dana; povuklo se u 73,3% (63/86)), povišene vrijednosti kreatinina u krvi (14,2% (68 bolesnika); medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana; povuklo se u 44,1% (30/68)) i hiponatrijemija (13,4% (64 bolesnika); medijan vremena do nastupa iznosio je 55 dana; povuklo se u 51,6% (33/64)).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom Balversa. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Balversa i poduzeti opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne ublaži ili povuče.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EN01

Mehanizam djelovanja

Erdaftinib je inhibitor tirozin kinaze svih izooblika receptora fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR).

Farmakodinamički učinci

Fosfat u serumu

Erdaftinib povećava koncentraciju fosfata u serumu, što je sekundarni učinak inhibicije FGFR-a (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Balversa ocjenjivala se u kohorti 1 randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3 BLC3001, u kojem se ocjenjivalo ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) uz erdaftinib u odnosu na kemoterapiju (docetaksel ili vinflunin) u bolesnika s uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) urotnim karcinomom koji sadrži odabrane promjene gena *FGFR* i kojima je bolest progredirala nakon 1 ili 2 prethodne terapije, od kojih je najmanje jedna uključivala inhibitor receptora programirane stanične smrti 1 (PD-1) ili liganda receptora programirane stanične smrti 1 (PD-L1) primijenjen u okviru liječenja lokalno uznapredovale neresektabilne ili metastatske bolesti.

Za bolesnike koji su primali neoadjuvantnu ili adjuvantnu kemoterapiju ili imunoterapiju i doživjeli progresiju bolesti unutar 12 mjeseci od primjene posljednje doze smatralo se da su primili sistemsku terapiju za metastatsku bolest. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s nekontroliranom kardiovaskularnom bolešću unutar prethodna 3 mjeseca ili produljenjem QTc intervala 2. ili višeg stupnja (≥ 481 ms) i otežanim cijeljenjem rana, kao ni bolesnici s centralnom seroznom retinopatijom ili odvajanjem pigmentnog epitela mrežnice bilo kojeg stupnja.

Glavni podaci o djelotvornosti temelje se na 266 bolesnika koji su prethodno liječeni inhibitorom PD-(L)1 i koji su bili randomizirani za primanje erdaftiniba (8 mg uz individualizirano povećanje doze na 9 mg ako je razina fosfata u serumu iznosila $< 9,0$ mg/dl i ako nisu zabilježeni toksični učinci povezani s lijekom) ili kemoterapije (docetaksel 75 mg/m^2 jedanput svaka 3 tjedna ili vinflunin 320 mg/m^2 jedanput svaka 3 tjedna).

Bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju morali su imati najmanje jednu od sljedećih fuzija gena *FGFR*: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; ili jednu od sljedećih mutacija gena *FGFR3*: R248C, S249C, G370C, Y373C. Pogodnost za sudjelovanje na temelju molekularnih značajki određivala se prema rezultatima testiranja *FGFR*-a provedenog u središnjem (74,6%) ili lokalnom (25,4%) laboratoriju. Uzorci tumora testirali su se na promjene gena *FGFR* u središnjem laboratoriju kompletnom Therascreen FGFR RGQ RT-PCR tvrtke Qiagen. Prethodni testovi provedeni na uzorcima tumora ili krvi u lokalnom laboratoriju temeljili su se na

sekvenciranju nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS). Kod ograničenog broja bolesnika uključenih u ispitivanje na temelju nalaza lokalnog testiranja za koje su bili dostupni uzorci tumora za potvrdno testiranje u središnjem laboratoriju zabilježena je podudarnost rezultata od 75,6%.

U ispitivanoj je kohorti 99,2% bolesnika imalo promjene gena *FGFR* (2 bolesnika nisu imala promjene gena *FGFR*, 80,8% bolesnika imalo je mutacije gena *FGFR3*, 16,5% bolesnika imalo je fuzije gena *FGFR3*, a njih 1,9% imalo je i mutacije i fuzije gena *FGFR3*). Ni u jednog bolesnika u toj ispitivanoj kohorti nisu opažene promjene gena *FGFR2*. Tumor koji sadrži promjene gena *FGFR3* osjetljive na terapiju je tumor s najmanje jednom od sljedećih fuzija gena *FGFR*: *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; ili jednom od sljedećih mutacija gena *FGFR3*: R248C, S249C, G370C, Y373C. Svi bolesnici u ispitivanoj kohorti s promjenama gena *FGFR* imali su najmanje jednu promjenu gena *FGFR3*. Najzastupljenija promjena bila je mutacija *FGFR3-S249C* (46,6%), a slijedile su mutacija *FGFR3-Y373C* (16,9%) i fuzija *FGFR3-TACC3* (9,8%).

Demografske značajke bolesnika bile su dobro ujednačene između skupine liječene erdafitinibom i one liječene kemoterapijom. Medijan dobi svih bolesnika pri probiru iznosio je 67 godina (raspon: 32 - 86 godina). Većina bolesnika bila je u dobi od 65 ili više godina: 19,9% imalo je 65 - 69 godina; 19,9% imalo je 70 - 74 godine; 21,1% imalo je 75 ili više godina. Većina bolesnika bili su muškarci (71,4%), bijelci (54,1%) i Europljani (60,9%).

Svi su bolesnici imali karcinom tranzicijskih stanica, a malen postotak njih (5,3%) imao je i manji udio tumorskih stanica (sveukupno < 50%) drugačijih histoloških značajki. Primarno sjelo tumora bio je gornji dio mokraćnog sustava u 33,5% bolesnika odnosno donji dio mokraćnog sustava u njih 66,5%. Bolesnici su imali početni funkcionalni ECOG status 0 (42,9%), 1 (47,7%) ili 2 (9,4%).

Svi su bolesnici primili najmanje jednu prethodnu liniju protutumorske terapije koja je morala uključivati inhibitor PD-(L)1. Najčešće primijenjeni inhibitori PD-(L)1 bili su pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) i atezolizumab (19,5%). Premda prethodna kemoterapija nije bila uvjet, većina je bolesnika (89,1%) prethodno primila najmanje jednu liniju kemoterapije. Gotovo su svi bolesnici primili kemoterapiju utemeljenu na platini (89,7% u skupini liječenoj erdafitinibom, 85,4% u skupini liječenoj kemoterapijom): najčešće cisplatin (55,9% u skupini liječenoj erdafitinibom, 45,4% u skupini liječenoj kemoterapijom) te karboplatin (27,2% u skupini liječenoj erdafitinibom, 31,5% u skupini liječenoj kemoterapijom).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (OS). Radiološki odgovor ocjenjivali su ispitivači na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka za sudjelovanje u ispitivanju, ispitivačeve odluke o prekidu liječenja ili završetka ispitivanja, što god je nastupilo prvo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora.

Zabilježeno je statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika liječenih erdafitinibom, pri čemu je erdafitinib produljio OS u odnosu na kemoterapiju (medijan OS-a: 12,1 naspram 7,8 mjeseci) (vidjeti Tablicu 7).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7: Pregled rezultata za djelotvornost u kohorti 1 ispitivanja BLC3001

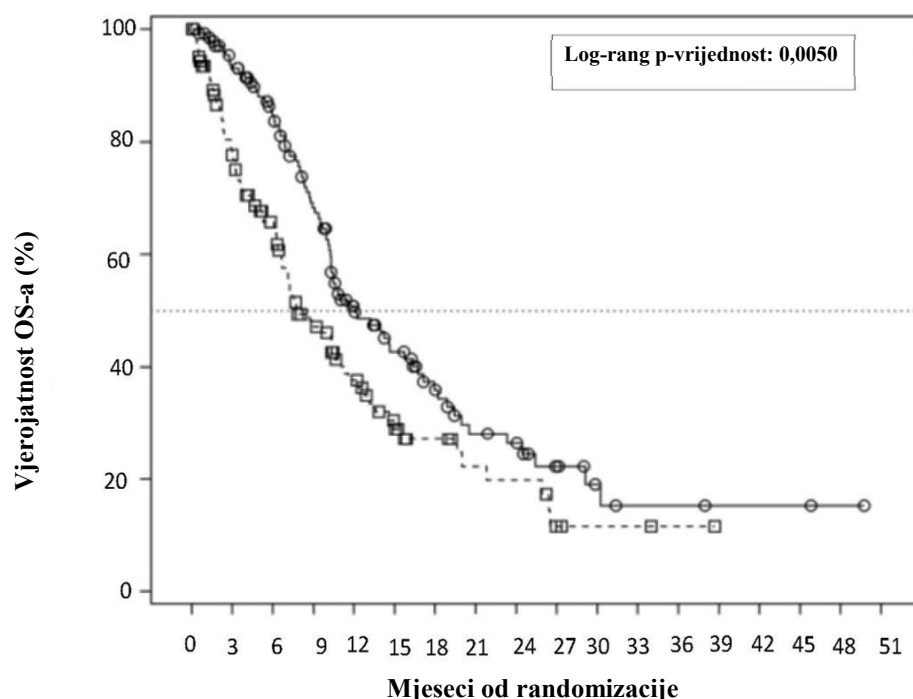
	Erdafitinib (N = 136)	Kemoterapija (N = 130)
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj događaja (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (95% CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
p-vrijednost	0,0050	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)		
Broj događaja (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Medijan, mjeseci (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-vrijednost	0,0002	
Potvrđena stopa objektivnog odgovora (ORR)		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Potvrđeno trajanje odgovora, prema procjeni ispitivača		
Medijan, mjeseci (95% CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Sve su prijavljene p-vrijednosti dvostrane.

^a Navedeni su ponovljeni intervali pouzdanosti.

Kaplan-Meierova krivulja za OS za obje liječene skupine prikazana je na Slici 1.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja – nestratificirana analiza (kohorta 1 ispitivanja BLC3001)



Ispitanici pod rizikom

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

Stariji bolesnici

U kliničkom ispitivanju lijeka Balversa 60,9% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina (39,8% bilo je u dobi od 65 do < 75 godina, a njih 21,1% u dobi od 75 ili više godina). Sveukupno nije opažena razlika u djelotvornosti između starijih i mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja erdafitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje urotelnog karcinoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne i višekratne primjene dnevnih doza izloženost erdafitinibu (maksimalna opažena koncentracija u plazmi [C_{max}] i područje ispod krivulje koncentracije u plazmi kroz vrijeme [AUC]) povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 0,5 do 12 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 2 tjedna primjene jedanput na dan, a srednja vrijednost omjera akumulacije bila je 4 puta veća u bolesnika s rakom. Nakon primjene predložene početne doze od 8 mg jedanput na dan, srednje vrijednosti (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV%]) za C_{max} , AUC_t, i minimalnu opaženu plazmatsku koncentraciju erdafitiniba (C_{min}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1399 ng/ml (50,8%), 29 268 ng.h/ml (59,9%) odnosno 936 ng/ml (64,9%) u bolesnika s rakom. Dnevne fluktuacije plazmatskih koncentracija erdafitiniba bile su niske, uz srednju vrijednost (CV%) omjera najviše i najniže koncentracije od 1,47 (23%) u stanju dinamičke ravnoteže pri svakodnevnoj primjeni.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze medijan vremena do postizanja vršne plazmatske koncentracije ($t_{\max}$) iznosio je 2,5 sati (raspon: 2 – 6 sati) u zdravih dobrovoljaca, a apsorpcija nakon peroralne primjene bila je gotovo potpuna.

Učinak hrane

Primjena erdafitiniba u zdravih dobrovoljaca natašte i nakon obroka s visokim udjelom masti nije klinički značajno promijenila vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a. Kod primjene erdafitiniba uz obrok s visokim udjelom masti bilježi se smanjenje srednje vrijednosti AUC $_{\infty}$ za 6% i $C_{\max}$ za 14%. Medijan vremena do postizanja $t_{\max}$ približno je 1,5 sati dulji kod primjene s hranom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije erdafitiniba u bolesnika s rakom iznosila je 0,411 l/kg. Udio erdafitiniba koji se veže za proteine u plazmi ljudi iznosio je 99,7%, a prvenstveno se vezao za α 1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Erdafitinib se prvenstveno izlučuje metabolizmom. Erdafitinib se u ljudi prvenstveno metabolizira putem CYP2C9 i CYP3A4, pri čemu O-demetilacijom nastaje glavni metabolit. Procjenjuje se da doprinos enzima CYP2C9 i CYP3A4 ukupnom klirensu erdafitiniba iznosi 39% odnosno 20%. Nepromijenjeni erdafitinib bio je glavna tvar povezana s lijekom u plazmi; nisu pronađeni cirkulirajući metaboliti.

Eliminacija

Srednja vrijednost ukupnog prividnog klirensa (CL/F) erdafitiniba iznosila je 0,362 l/h u bolesnika s rakom.

Srednja vrijednost efektivnog poluvijeka erdafitiniba u bolesnika s rakom iznosila je 58,9 sati.

Do 16 dana nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno označenog [^{14}C]-erdafitiniba u zdravih dobrovoljaca, 69% doze pronađeno je u fecesu (14 – 21% u obliku nepromijenjenog erdafitiniba), a 19% u mokraći (13% u obliku nepromijenjenog erdafitiniba).

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici erdafitiniba na temelju dobi (21 – 92 godine), spola, rase (bijelci, Hispanoamerikanci ili Azijci), tjelesne težine (36 – 166 kg), blagog ili umjerenog oštećenja bubrežne funkcije i blagog ili umjerenog oštećenja jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika erdafitiniba nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici erdafitiniba između ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (apsolutna brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] prema jednadžbi inicijative MDRD [engl. *Modification of Diet in Renal Disease*] ≥ 90 ml/min) i onih s blagim (apsolutni GFR-MDRD: 60 - 89 ml/min) i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (apsolutni GFR-MDRD: 30 – 59 ml/min). Nema dostupnih informacija za ispitanike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (apsolutni GFR-MDRD < 30 ml/min) ili oštećenjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu zbog malobrojnih podataka o farmakokinetici u tih bolesnika ($n = 7$; 0,8%).

Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetika erdafitiniba ocjenjivala se u sudionika s postojećim blagim ($n = 8$) ili umjerenim ($n = 8$) oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A odnosno B) i kontrolnoj skupini zdravih sudionika s normalnom jetrenom funkcijom ($n = 8$). U odnosu na sudionike s normalnom jetrenom funkcijom, ukupna vrijednost AUC $_{\infty}$ iznosila je 82% u sudionika s blagim oštećenjem odnosno 61% u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U odnosu na sudionike s normalnom jetrenom funkcijom, ukupna vrijednost $C_{\max}$ iznosila je 83% u sudionika s blagim

oštećenjem odnosno 74% u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U odnosu na sudionike s normalnom jetrenom funkcijom, vrijednost AUC_{∞} slobodnog lijeka iznosila je 95% u sudionika s blagim oštećenjem odnosno 88% u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U odnosu na sudionike s normalnom jetrenom funkcijom, vrijednost C_{max} slobodnog lijeka iznosila je 96% u sudionika s blagim oštećenjem odnosno 105% u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici erdafitiniba u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Farmakokinetika erdafitiniba u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nije poznata zbog ograničenih podataka.

Interakcije s drugim lijekovima

Učinak inhibitora P-gp-a na erdafitinib

Erdafitinib je supstrat P-gp-a. Ne očekuje se da će inhibitori P-gp-a klinički značajno utjecati na farmakokinetiku erdafitiniba.

Učinak lijekova koji smanjuju količinu kiseline u želucu na erdafitinib

Erdafitinib pokazuje adekvatnu topljivost u rasponu pH vrijednosti od 1 do 7,4. Ne očekuje se da će lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline (npr. antacidi, antagonisti H_2 receptora ili inhibitori protonske pumpe) utjecati na bioraspoloživost erdafitiniba.

Učinak sevelamera na erdafitinib

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici erdafitiniba u bolesnika liječenih sevelamerom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Glavni toksikološki nalazi nakon primjene ponovljenih doza erdafitiniba u štakora i pasa bili su povezani s farmakološkom aktivnošću erdafitiniba kao ireverzibilnog inhibitora FGFR-a, a uključuju povećane koncentracije anorganskog fosfora i kalcija u plazmi, ektopičnu mineralizaciju u različitim organima i tkivima te lezije u kostima/hrskavici pri izloženosti erdafitinibu nižoj od one koja se postiže u ljudi kod primjene preporučene kliničke doze. U štakora je opažena atrofija rožnice (stanjivanje epitela rožnice), dok su u štakora i pasa opažene atrofija suzne žlijezde, promjene dlake i noktiju kao i promjene na zubima nakon 3 mjeseca primjene lijeka. Opažen je poremećaj homeostaze fosfata u štakora i pasa pri razini izloženosti nižoj od one koja se postiže u ljudi pri svim ispitivanim dozama.

Mineralizacija mekih tkiva (osim mineralizacije aorte u pasa) i displazija hrskavice u štakora i pasa te atrofija mliječnih žlijezda u štakora djelomično su se ili potpuno povukle do završetka 4-tjednog razdoblja oporavka bez primjene lijeka.

Erdafitinib je intrinzični blokator gena *hERG* (engl. *human Ether-à-go-go-Related Gene*) s proaritmjskim potencijalom, što se očitovalo produljenjem repolarizacije (korigiranog QT intervala) nakon intravenske primjene kod anesteziranog psa i zamorca te nakon peroralne primjene kod budnog psa. Razina pri kojoj nisu zabilježeni ti učinci predstavlja sigurnosnu marginu, koja je 2,4 puta veća u odnosu na maksimalnu kliničku plazmatsku koncentraciju nevezanog lijeka (C_{max} , u) u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene doze od 9 mg jedanput na dan.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama radi ocjene kancerogenog potencijala erdafitiniba. Prema panelu standardnih testova genotoksičnosti iz smjernica za dobru laboratorijsku praksu smatralo se da erdafitinib nije genotoksičan.

Reproduktivna toksičnost

Erdaftinib je bio teratogen i embriotoksičan u štakora pri razinama izloženosti nižima od onih koje se postižu u ljudi. Toksični učinci na plod uključivali su deformitete šake/stopala i malformacije nekih glavnih krvnih žila, kao što je aorta (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja učinaka erdaftiniba na plodnost u životinja. Međutim, u 3-mjesečnom općem ispitivanju toksičnosti erdaftinib je pokazao učinke na reproduktivne organe ženki štakora (nekroza žutih tijela) pri izloženosti koja je bila približno jednaka AUC-u koji se postiže u bolesnika primjenom maksimalne preporučene doze od 9 mg jedanput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Balversa 3 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
meglumin
celuloza, mikrokristalična (E460)

Film ovojnica (Opadry amb II)

glicerolkaprilokaprat tipa I
poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran
natrijev laurilsulfat
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Balversa 4 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
meglumin
celuloza, mikrokristalična (E460)

Film ovojnica (Opadry amb II)

glicerolkaprilokaprat tipa I
poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran
natrijev laurilsulfat
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Balversa 5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
meglumin
celuloza, mikrokristalična (E460)

Film ovojnica (Opadry amb II)
glicerolkaprilokaprat tipa I
poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran
natrijev laurilsulfat
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Boce
4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca
Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu i toplinski zavarenom zaštitnom folijom. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu s 28, 56 ili 84 filmom obložene tablete.

Tableta od 3 mg:

- Jedno pakiranje od 56 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 56 tableta.
- Jedno pakiranje od 84 filmom obložene tablete sadrži jednu bocu s 84 tablete.

Tableta od 4 mg:

- Jedno pakiranje od 28 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 28 tableta.
- Jedno pakiranje od 56 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 56 tableta.

Tableta od 5 mg:

- Jedno pakiranje od 28 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 3 mg (BOCA)****1. NAZIV LIJEKA**

Balversa 3 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg erdafitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1841/003 56 filmom obloženih tableta
EU/1/24/1841/004 84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

balversa 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE 3 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Balversa 3 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 3 mg erdafitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 tableta

84 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1841/003 56 tableta
EU/1/24/1841/004 84 tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 4 mg (BOCA)

1. NAZIV LIJEKA

Balversa 4 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg erdafitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1841/008 28 filmom obloženih tableta
EU/1/24/1841/009 56 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

balversa 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE 4 mg

1. NAZIV LIJEKA

Balversa 4 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 4 mg erdafitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 5 mg (BOCA)****1. NAZIV LIJEKA**

Balversa 5 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg erdafitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1841/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

balversa 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE 5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Balversa 5 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg erdafitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta. Tabletu progutajte cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1841/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Balversa 3 mg filmom obložene tablete
Balversa 4 mg filmom obložene tablete
Balversa 5 mg filmom obložene tablete
erdafitinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Balversa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Balversa
3. Kako uzimati lijek Balversa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Balversa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Balversa i za što se koristi

Balversa je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar erdafitinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori tirozin kinaza.

Balversa se koristi u odraslih bolesnika za liječenje urotelnog karcinoma (raka mokraćnog mjehura i mokraćnih putova) koji je lokalno uznapredovao (proširio se u okolno tkivo) i koji je neresektabilan (što znači da se ne može ukloniti kirurškim zahvatom) ili metastatski (što znači da se proširio na druge dijelove tijela).

Koristi se kod raka:

- koji ima promjene u genu za receptor fibroblastnog faktora rasta 3 (*FGFR3*) i
- koji se pogoršao nakon liječenja koje se naziva imunoterapijom.

Balversa se smije primjenjivati samo ako su u stanicama raka prisutne promjene u genu *FGFR3*. Prije početka liječenja liječnik će provesti pretragu kako bi utvrdio imate li takve promjene u genu *FGFR3* i tako se uvjerio da je ovaj lijek prikladan za Vas.

Djelatna tvar u lijeku Balversa, erdafitinib, djeluje tako da u tijelu blokira proteine koji se zovu tirozin kinaze FGFR-a. To pomaže usporiti ili zaustaviti rast stanica raka koje sadrže abnormalne FGFR3 receptore uslijed promjena u genu *FGFR3*.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Balversa

Nemojte uzimati lijek Balversa

- ako ste alergični na erdafitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Balversa:

- ako imate povišene razine fosfata u krvi
- ako imate poteškoća s vidom ili očne tegobe
- ako ste trudni
- ako ste žena koja može zatrudnjeti.

Očne tegobe (poteškoće s vidom)

Balversa povećava rizik od centralne serozne retinopatije (CSR; stanje kod kojeg se u oku nakuplja tekućina i odvaja makulu, središnji dio mrežnice na stražnjem dijelu oka, što uzrokuje zamagljen i iskrivljen vid). Rizik od CSR-a veći je u osoba u dobi od 65 ili više godina.

- Prije početka liječenja lijekom Balversa provest će se opsežan očni pregled, uključujući pretrage za provjeru vida, mrežnice i strukture oka.
- Liječnik će Vam pomno pratiti oči tako što će provoditi očne preglede jedanput mjesečno tijekom prva 4 mjeseca liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca.
- Ako primijetite bilo koji simptom poremećaja vida, liječnik će provesti hitan očni pregled.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji simptom CSR-a, uključujući zamagljen vid ili smanjen periferni (bočni) vid, tamnu mrlju u središnjem vidnom polju, iskrivljen središnji vid kod kojega linije izgledaju iskrivljeno ili savijeno, ako se predmeti doimaju manjima ili udaljenijima nego što zaista jesu, ako boje izgledaju isprano, ako imate plutajuće čestice ili točkice koje prolaze kroz vidno polje, bljeskove svjetla ili osjećaj kao da gledate kroz zavjesu. Pogledajte i dio 4, „Najvažnije nuspojave”.
- Ako se tijekom liječenja lijekom Balversa razvije CSR, liječnik će Vam možda morati privremeno prekinuti liječenje. Liječenje će se trajno prekinuti ako se simptomi ne povuku unutar 4 tjedna ili ako su jako teški.

Tijekom liječenja lijekom Balversa trebate redovito koristiti kapi ili gelove za oči kako biste spriječili i liječili suhe oči.

Visoke razine fosfata u krvi (hiperfosfatemija)

Balversa može uzrokovati povećanje razine fosfata u krvi (hiperfosfatemiju). To je poznata nuspojava lijeka Balversa koja se obično javlja unutar prvih nekoliko tjedana od početka liječenja. Može dovesti do nakupljanja minerala poput kalcija u mekim tkivima, kožne kalcinoze (nakupljanja kalcija u koži, što uzrokuje tvrde kvržice ili čvoriće) i neuremijske kalcinoze (rijetke kožne bolesti koja uzrokuje bolne kožne vriedove zbog nakupljanja kalcija u krvnim žilama).

- Liječnik će pratiti Vaše razine fosfata u krvi tijekom liječenja. Možda će Vam savjetovati da smanjite unos hrane bogate fosfatima te da izbjegavate uzimanje drugih lijekova koji bi mogli povišiti razine fosfata.
- Tijekom liječenja lijekom Balversa ne preporučuje se uzimanje nadomjestaka vitamina D jer i oni mogu pridonijeti visokim razinama fosfata i kalcija.
- U slučaju previsokih razina fosfata u krvi liječnik Vam može preporučiti uzimanje lijekova kojima ćete ih kontrolirati.
- Ako dođe do razvoja visokih razina fosfata u krvi, liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu lijeka Balversa ili potpuno prekinuti liječenje.
- Odmah obavijestite svog zdravstvenog radnika ako se pojave sljedeći simptomi, koji mogu biti znakovi hiperfosfatemije:
 - bolne kožne lezije
 - grčevi u mišićima
 - utrnulost ili

- trnci na području oko usta.

Kožni poremećaji

Tijekom liječenja lijekom Balversa mogu se pojaviti svrbež, suha koža ili crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, ponajviše na šakama ili stopalima (sindrom šaka-stopalo). Trebate pregledavati Vašu kožu i izbjegavati nepotrebno izlaganje suncu, prekomjerno korištenje sapuna i kupanje. Redovito koristite hidratantne kreme i izbjegavajte parfimirane proizvode.

Fotoosjetljivost

Tijekom liječenja lijekom Balversa možete postati osjetljiviji na sunčevu svjetlost. To može uzrokovati oštećenje kože. Trebate biti pažljivi i poduzeti mjere opreza kad provodite vrijeme na suncu. Mjere opreza mogu uključivati nošenje odjeće koja prekriva kožu i uporabu kreme za zaštitu od sunca kako biste se zaštitili od štetnih sunčevih zraka.

Poremećaji noktiju

Tijekom liječenja lijekom Balversa može doći do odvajanja noktiju od njihova ležišta, infekcije kože oko nokta ili promjene boje noktiju. Trebate pregledavati nokte kako biste uočili bilo kakve znakove infekcije i provoditi preventivne mjere, kao što su održavanje dobre higijene i uporaba bezreceptnog preparata za jačanje noktiju.

Poremećaji sluznice

Tijekom primjene lijeka Balversa mogu se pojaviti suha usta ili ranice u ustima. Trebate održavati dobru higijenu usne šupljine i izbjegavati jako začinjenu ili kiselu hranu dok uzimate lijek Balversa.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Naime, nema iskustva s primjenom lijeka Balversa u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Balversa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Primjena lijeka Balversa s određenim lijekovima može utjecati na djelovanje lijeka Balversa i uzrokovati nuspojave.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Balversa tako što smanjuju njegovu koncentraciju u krvi:

- karbamazepin (koristi se za liječenje epilepsije)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije)
- gospina trava (koristi se za liječenje depresije)

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Balversa tako što povećavaju njegovu koncentraciju u krvi:

- flukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- itrakonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- ketokonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- posakonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- vorikonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- mikonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- ceritinib (koristi se za liječenje raka pluća)
- klaritromicin (koristi se za liječenje infekcija)
- telitromicin (koristi se za liječenje infekcija)
- elvitegravir (koristi se za liječenje HIV-a)
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a)
- paritaprevir (koristi se za liječenje hepatitisa)
- sakvinavir (koristi se za liječenje HIV-a)
- nefazodon (koristi se za liječenje depresije)

- nelfinavir (koristi se za liječenje HIV-a)
- tipranavir (koristi se za liječenje HIV-a)
- lopinavir (koristi se za liječenje HIV-a)
- amiodaron (koristi se za liječenje aritmija)
- piperin (koristi se kao dodatak prehrani)

Balversa može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova tako što povećava njihovu koncentraciju u krvi. Neki od njih su:

- midazolam (koristi se za liječenje napadaja)
- hormonski kontraceptivi
- kolhicin (koristi se za liječenje gihta)
- digoksin (koristi se za liječenje određenih aritmija ili zatajivanja srca)
- dabigatran (koristi se za razrjeđivanje krvi)
- apiksaban (koristi se za razrjeđivanje krvi)

Balversa s hranom

Nemojte uzimati lijek Balversa s grejpom ili gorkim narančama. To znači da ih ne smijete jesti, piti njihov sok ni uzimati dodatke prehrani koji bi ih mogli sadržavati jer oni mogu povećati koncentraciju lijeka Balversa u krvi.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet **prije** nego uzmete ovaj lijek.

Informacije za žene

- Trudnoća
 - Balversa može naškoditi nerođenu djetetu.
 - Ne smijete uzimati lijek Balversa tijekom trudnoće osim ako Vaš liječnik ne kaže drugačije.
 - Ne smijete zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Balversa i još mjesec dana nakon posljednje doze lijeka Balversa.
 - Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite.
- Test na trudnoću
 - Liječnik će od Vas zatražiti da napravite test na trudnoću prije nego što započnete liječenje lijekom Balversa.
- Kontracepcija
 - Balversa može smanjiti učinkovitost nekih metoda kontracepcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućoj kontracepciji tijekom liječenja lijekom Balversa. Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te još najmanje mjesec dana nakon liječenja lijekom Balversa.
- Dojenje
 - Nemojte dojitij tijekom liječenja lijekom Balversa i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze ovog lijeka.

Informacije za muškarce

Muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (prezervativ) tijekom liječenja lijekom Balversa i još mjesec dana nakon posljednje doze. Osim toga, ne smijete donirati ni pohranjivati sjeme tijekom liječenja i još mjesec dana nakon posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

U bolesnika liječenih lijekom Balversa prijavljene su očne tegobe. Ako imate tegoba koje Vam utječu na vid, nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima ni raditi sa strojevima dok Vam se vid ne normalizira.

Balversa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Balversa

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Liječnik će Vam izračunati dozu i odrediti koliko često trebate uzimati ovaj lijek.

- Preporučena početna doza lijeka Balversa iznosi 8 mg jedanput na dan i uzima se kroz usta.
 - Da biste primili tu dozu, trebat ćete uzimati jednu tabletu od 5 mg i jednu od 3 mg ili dvije tablete od 4 mg.

Nakon približno 2 tjedna liječenja lijekom Balversa liječnik će provesti krvnu pretragu. To je kako bi provjerio razinu fosfata u Vašoj krvi.

- Ovisno o nalazima te krvne pretrage i tome imate li nuspojava, liječnik će Vam možda povećati dozu na 9 mg na dan.

Liječnik također može odlučiti smanjiti dozu ako imate određene nuspojave, kao što su ranice u ustima, crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, ponajviše na šakama ili stopalima, odvajanje noktiju od ležišta, visoka razina fosfata u krvi.

Uzimanje lijeka

- Tablete lijeka Balversa progutajte cijele.
- Možete uzimati ovaj lijek s hranom ili bez nje.
- Pokušajte uzimati ovaj lijek svaki dan u isto vrijeme. Tako ćete se lakše sjetiti da ga trebate uzeti.
- Ako povratite, nemojte uzeti drugu tabletu. Uzmite sljedeću dozu sutradan u uobičajeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Balversa nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka Balversa, odmah se javite svom liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Balversa

- Ako propustite uzeti dozu, uzmite je što je prije moguće istoga dana. Sutradan uzmite uobičajenu dozu lijeka Balversa.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Balversa

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najvažnije nuspojave

Odmah obavijestite svoga liječnika ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Centralna serozna retinopatija (vrlo česta: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Sljedeći simptomi mogu biti znakovi CSR-a:

- zamagljen vid ili smanjen periferni (bočni) vid

- tamna mrlja u središnjem vidnom polju
- iskrivljen središnji vid kod kojega linije izgledaju iskrivljeno ili savijeno
- predmeti se doimaju manjima ili udaljenijima nego što zaista jesu
- boje izgledaju isprano
- plutajuće čestice ili točkice koje prolaze kroz vidno polje, bljeskovi svjetla ili osjećaj kao da gledate kroz zavjesu

Hiperfosfatemija (vrlo česta: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Sljedeći simptom može biti znak hiperfosfatemije:

- visoka razina fosfata u krvi

Poremećaji noktiju (vrlo česti: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Sljedeći simptomi mogu biti znakovi poremećaja noktiju:

- odvajanje noktiju od ležišta (oniholiza)
- inficirana koža oko nokta (paronihija)
- slab rast noktiju (poremećaj noktiju)
- promjena boje noktiju

Kožni poremećaji (vrlo česti: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Sljedeći simptomi mogu biti znakovi kožnih poremećaja:

- crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, ponajviše na šakama ili stopalima (sindrom šaka-stopalo)
- opadanje kose (alopecija)
- suha koža

Poremećaji sluznice (vrlo česti: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Sljedeći simptomi mogu biti znakovi poremećaja sluznice:

- ranice u ustima (stomatitis)
- suha usta

Odmah obavijestite svoga liječnika ako primijetite bilo koji od navedenih znakova centralne serozne retinopatije, hiperfosfatemije, poremećaja noktiju, kožnih poremećaja ili poremećaja sluznice.

Liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati lijek Balversa ili će Vas uputiti liječniku specijalistu ako se pojave očne tegobe ili poteškoće s vidom.

Ostale nuspojave mogu se javiti uz sljedeće učestalosti:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- smanjen apetit
- promjena osjeta okusa kod koje hrana ima metalan, kiseo ili gorak okus (disgeuzija)
- gubitak tjelesne težine
- zatvor
- mučnina
- povraćanje
- bol u želucu
- suhoća očiju
- osjećaj slabosti i jakog umora
- niska razina natrija u krvi (hiponatrijemija)
- povišena razina kreatinina u krvi
- povišena razina jetrenog enzima koji se zove alanin aminotransferaza u krvi (povišena razina ALT-a)
- povišena razina jetrenog enzima koji se zove aspartat aminotransferaza u krvi (povišena razina AST-a)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)

- krvarenje iz nosa (epistaksa)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bolni nokti
- brazdanje ili lom nokta ili noktiju
- vrlo suha koža
- koža koja je raspucana, zadebljana ili se ljušti
- svrbež ili kožni osip koji svrbi (ekcem)
- neuobičajena izraslina na koži ili neuobičajen izgled kože
- osip
- suhe ili upaljene oči (konjunktivitis)
- vrijedovi ili upaljen prednji dio oka (rožnica)
- zamućenje očne leće (katarakta ili siva mrena)
- crvene i otečene vjeđe
- suzne oči
- visoka razina kalcija u krvi
- niska razina fosfata u krvi
- suhoća nosa
- probavne smetnje (dispepsija)
- naglo smanjenje bubrežne funkcije
- visoka razina paratireoidnog hormona (PTH) (hiperparatireoidizam)
- zatajivanje bubrega
- bubrežne tegobe (oštećenje bubrežne funkcije)
- oštećenje jetre (jetrena citoliza)
- nepravilna funkcija jetre
- visoka razina bilirubina u krvi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- krvarenje ispod nokta
- nelagoda ili bol u noktima
- kožna reakcija
- stanjivanje kože
- crvenilo dlanova
- suhoća sluznica (uključujući nos, usta, oči, rodnicu)
- naslage kalcija u krvnim žilama koje mogu dovesti do krvnih ugrušaka, kožnih čireva i ozbiljnih infekcija

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Balversa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na boci iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili su primjetni znakovi neovlaštena otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Balversa sadrži

- Djelatna tvar je erdafitinib.
- Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg, 4 mg ili 5 mg erdafitiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat (E572), manitol (E421), meglumin i mikrokristalična celuloza (E460).
 - Film ovojnica (Opadry amb II): glicerolkaprilokaprat tipa I, poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran, natrijev laurilsulfat, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) (samo tablete od 4 mg i 5 mg), crni željezov oksid (E172) (samo tablete od 5 mg).

Kako Balversa izgleda i sadržaj pakiranja

Balversa 3 mg filmom obložene tablete žute su, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „3” s jedne strane i „EF” s druge strane.

Balversa 4 mg filmom obložene tablete narančaste su, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „4” s jedne strane i „EF” s druge strane.

Balversa 5 mg filmom obložene tablete smeđe su, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „5” s jedne strane i „EF” s druge strane.

Balversa filmom obložene tablete dolaze u boci sigurnoj za djecu.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Boca:

Tablete dolaze u plastičnoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 28, 56 ili 84 filmom obložene tablete. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu.

Tableta od 3 mg:

- Jedno pakiranje od 56 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 56 tableta.
- Jedno pakiranje od 84 filmom obložene tablete sadrži jednu bocu s 84 tablete.

Tableta od 4 mg:

- Jedno pakiranje od 28 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 28 tableta.
- Jedno pakiranje od 56 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 56 tableta.

Tableta od 5 mg:

- Jedno pakiranje od 28 filmom obloženih tableta sadrži jednu bocu s 28 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.