

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Balversa 3 mg filmom obalené tablety
Balversa 4 mg filmom obalené tablety
Balversa 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Balversa 3 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3 mg erdafitinibu.

Balversa 4 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4 mg erdafitinibu.

Balversa 5 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg erdafitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

3 mg tablety
Žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 7,6 mm s vyrazeným označením „3“ na jednej strane a „EF“ na druhej strane.

4 mg tablety
Oranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,1 mm s vyrazeným označením „4“ na jednej strane a „EF“ na druhej strane.

5 mg tablety
Hnedá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s vyrazeným označením „5“ na jednej strane a „EF“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Balversa ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom (UC, z angl. urothelial carcinoma) nesúcich citlivé genetické zmeny FGFR3, ktorí predtým dostali aspoň jednu líniu liečby obsahujúcu inhibítor PD-1 alebo PD-L1 v neresekovateľnom alebo metastatickom štádiu liečby (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Balversou sa má začať a vykonávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových terapií.

Pred užívaním Balversy musí lekár potvrdiť prítomnosť citlivej genetickej zmeny/zmien FGFR3 (pozri časť 5.1) vyhodnotenej/vyhodnotených diagnostickou zdravotníckou pomôckou *in vitro* (IVD) s označením CE a so zodpovedajúcim zamýšľaným účelom. Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má sa použiť alternatívny validovaný test.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka Balversy je 8 mg perorálne jedenkrát denne.

Táto dávka sa má udržať a hladina fosfátu v sére sa má vyhodnotiť medzi 14. a 21. dňom po začatí liečby. Dávku zvýšte na 9 mg jedenkrát denne, ak je hladina fosfátu v sére < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) a nedošlo k toxicite súvisiacej s liekom. Ak je hladina fosfátu 9,0 mg/dl alebo vyššia, riadte sa príslušnými úpravami dávky v tabuľke 2. Po 21. dni sa rozhodnutie o zvyšovaní dávky nemá riadiť hladinou fosfátu v sére.

Ak sa kedykoľvek po užití Balversy objaví vracanie, ďalšia dávka sa má užiť nasledujúci deň.

Trvanie liečby

Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky Balversy, možno ju užiť čo najskôr. Nasledujúci deň sa má pokračovať v pravidelnej dennej dávkovacej schéme pre Balversu. Na doplnenie vynechanej dávky sa nemajú užívať tablety navyše.

Zníženie dávky a manažment nežiaducich reakcií

Odporúčaný plán znižovania dávky je uvedený v tabuľkách 1 až 5.

Tabuľka 1: Plán znižovania dávky Balversu

Dávka	1. zníženie dávky	2. zníženie dávky	3. zníženie dávky	4. zníženie dávky	5. zníženie dávky
9 mg → (napr. tri 3 mg tablety)	8 mg (napr. dve 4 mg tablety)	6 mg (dve 3 mg tablety)	5 mg (jedna 5 mg tableta)	4 mg (jedna 4 mg tableta)	Zastaviť
8 mg → (napr. dve 4 mg tablety)	6 mg (dve 3 mg tablety)	5 mg (jedna 5 mg tableta)	4 mg (jedna 4 mg tableta)	Zastaviť	

Manažment hyperfosfatémie

Hyperfosfatémia je očakávaný prechodný farmakodynamický účinok inhibítorov FGFR (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1). Koncentrácie fosfátu sa majú vyhodnotiť pred podaním prvej dávky a potom sa majú monitorovať každý mesiac. Pri zvýšených koncentráciách fosfátu u pacientov liečených Balversou sa má postupovať podľa pokynov na úpravu dávky uvedených v tabuľke 2. V prípade trvale zvýšených koncentrácií fosfátu sa má podľa potreby zvážiť prídanie látky viažucej fosfát, ktorá neobsahuje vápnik (napr. sevelamériumkarbonát) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky na základe sérových koncentrácií fosfátu pri použití Balversy po titracii dávky smerom nahor

Koncentrácia fosfátu v sére	Manažment Balversy
V prípade koncentrácií fosfátu $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l) obmedzte príjem fosfátu na 600 – 800 mg/deň.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
7,00 – 8,99 mg/dl (2,25 – 2,90 mmol/l)	Pokračujte v liečbe Balversou. Začnite podávať látku viažucu fosfát s jedlom, kým hladina fosfátu nebude < 7,00 mg/dl.

	Zníženie dávky sa má vykonať pri pretrvávajúcej hladine fosfátu v sére $\geq 7,00$ mg/dl počas obdobia 2 mesiacov alebo v prípade výskytu ďalších nežiaducich udalostí alebo ďalších porúch elektrolytov súvisiacich s dlhotrvajúcou hyperfosfatémiou.
9,00 – 10,00 mg/dl (2,91 – 3,20 mmol/l)	Prerušte liečbu Balversou, kým sa hladina fosfátu v sére nevráti na $< 7,00$ mg/dl (odporúča sa testovanie jedenkrát týždenne). Začnite podávať látku viažucu fosfát s jedlom, kým sa hladina fosfátu v sére nevráti na hodnotu $< 7,00$ mg/dl. Znovu začnite liečbu na rovnakej úrovni dávky (pozri tabuľku 1). Zníženie dávky sa má vykonať pri pretrvávajúcej hladine fosfátu v sére $\geq 9,00$ mg/dl počas obdobia 1 mesiaca alebo v prípade výskytu ďalších nežiaducich udalostí alebo ďalších porúch elektrolytov súvisiacich s dlhotrvajúcou hyperfosfatémiou.
$> 10,00$ mg/dl ($> 3,20$ mmol/l)	Prerušte liečbu Balversou, kým sa hladina fosfátu v sére nevráti na $< 7,00$ mg/dl (odporúča sa testovanie jedenkrát týždenne). Znovu začnite liečbu na prvej zníženej úrovni dávky (pozri tabuľku 1). Ak hladina fosfátu v sére $\geq 10,00$ mg/dl pretrváva > 2 týždne, liečba Balversou sa má natrvalo ukončiť. Liečba príznakov podľa klinickej potreby (pozri časť 4.4).
Významná zmena od východiskovej funkcie obličiek alebo hypokalcémie 3. stupňa v dôsledku hyperfosfatémie.	Liečba Balversou sa má natrvalo ukončiť. Liečba podľa klinickej potreby.

Manažment očných porúch

Liečba Balversou sa má ukončiť alebo upraviť na základe toxicity súvisiacej s erdafitinibom, ako je opísané v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Usmernenie pre manažment očných porúch pri používaní Balversy

Stupeň závažnosti	Manažment dávky Balversy
1. stupeň Asymptomatické alebo mierne príznaky; len klinické alebo diagnostické pozorovania alebo Amslerov test na zistenie abnormalít.	Odporúčte na oftalmologické vyšetrenie (OV). Ak nie je možné vykonať OV do 7 dní, pozastavte podávanie Balversy, kým nebude možné vykonať OV. Ak sa pri OV nepreukáže očná toxicita, pokračujte v podávaní Balversy v rovnakej dávke. Ak je diagnózou z OV keratitída alebo abnormalita sietnice (napr. CSR^a), pozastavte podávanie Balversy až do vyriešenia problému. Ak je stav podľa OV po 4 týždňoch reverzibilný, pokračujte v liečbe najbližšou nižšou dávkou. Po opätovnom začatí podávania Balversy sledujte z hľadiska výskytu recidívy každý 1 – 2 týždne počas jedného mesiaca a potom podľa klinickej potreby. Ak nedôjde k recidíve, zvážte opätovné zvýšenie dávky.

2. stupeň Stredne závažná; obmedzuje inštrumentálne činnosti denného života primerané veku.	Okamžite pozastavte podávanie Balversy a odošlite na OV. Ak nie je dôkaz toxicity pre oči, pokračujte v liečbe erdafitinibom pri ďalšej nižšej úrovni dávky po vyriešení problému. Ak dôjde k ústupu (úplný ústup alebo stabilizácia a asymptomatický stav) do 4 týždňov po OV, pokračujte v liečbe najbližšou nižšou dávkou. Po opätovnom začatí podávania Balversy sledujte z hľadiska výskytu recidívy každý 1 – 2 týždne počas jedného mesiaca a potom podľa klinickej potreby.
3. stupeň Závažná alebo medicínsky významná, ale nie bezprostredne ohrozujúca zrak; obmedzujúca sebaobslužné činnosti denného života.	Okamžite pozastavte podávanie Balversy a odošlite na OV. Ak dôjde k ústupu (úplný ústup alebo stabilizácia a asymptomatický stav) do 4 týždňov, potom sa môže pokračovať v liečbe Balversou o 2 úrovne nižšou dávkou. Po opätovnom začatí podávania Balversy sledujte z hľadiska výskytu recidívy každý 1 – 2 týždne počas jedného mesiaca a potom podľa klinickej potreby. Zvážte trvalé ukončenie liečby Balversou z dôvodu recidívy.
4. stupeň Následky ohrozujúce zrak; slepota (20/200 alebo horšie).	Natrvalo ukončíte liečbu Balversou. Sledujte až do úplného ústupu alebo stabilizácie.

^a CSR – centrálna serózná retinopatia, pozri časť 4.4

Zmeny nechtov, kože a slizníc

Pri liečbe Balversou sa pozorovali zmeny nechtov, kože a slizníc. Liečba Balversou sa má ukončiť alebo upraviť na základe toxicity súvisiacej s erdafitinibom, ako je opísané v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Odporúčané úpravy dávky pri nechťových, kožných a slizničných nežiaducich reakciách pri používaní Balversy

Závažnosť nežiaducej reakcie	Balversa
<i>Porucha nechtov</i>	<i>Manažment dávky Balversy</i>
1. stupeň	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
2. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy a opätovne prehodnoťte o 1 – 2 týždne. Ak ide o prvý výskyt a do 2 týždňov ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite podávať rovnakú dávku. Ak ide o opakovanú udalosť alebo trvá > 2 týždne, kým ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite liečbu najbližšou nižšou dávkou.
3. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy a opätovne prehodnoťte o 1 – 2 týždne. Keď sa stav upraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite liečbu najbližšou nižšou dávkou.
4. stupeň	Ukončíte liečbu Balversou.
<i>Suchá koža a kožná toxicita</i>	
1. stupeň	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
2. stupeň	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
3. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy (až na 28 dní) a každý týždeň prehodnoťte klinický stav. Keď sa stav upraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite liečbu najbližšou nižšou dávkou.
4. stupeň	Ukončíte liečbu Balversou.

Orálna mukozitída	
1. stupeň	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
2. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy, ak má pacient iné súbežné nežiaduce reakcie 2. stupňa súvisiace s erdafitinibom. Pozastavte podávanie Balversy, ak pacient už podstupoval liečbu príznakov dlhšie ako týždeň. Ak sa podávanie Balversy pozastaví, opätovne prehodnoťte o 1 – 2 týždne. Ak ide o prvý výskyt toxicity a do 2 týždňov ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite podávať rovnakú dávku. Ak ide o opakovanú udalosť alebo trvá > 2 týždne, kým ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite liečbu najbližšou nižšou dávkou.
3. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy a opätovne prehodnoťte klinický stav o 1 – 2 týždne. Keď sa stav upraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite liečbu najbližšou nižšou dávkou.
4. stupeň	Ukončíte liečbu Balversou.
Sucho v ústach	
1. stupeň	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
2. stupeň	Pokračujte v podávaní Balversy v súčasnej dávke.
3. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy (až na 28 dní) a každý týždeň prehodnoťte klinický stav. Keď sa stav upraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, znovu začnite liečbu najbližšou nižšou dávkou.

Tabuľka 5: Odporúčané úpravy dávky pri iných nežiaducich reakciách pri užívaní Balversy

Iné nežiaduce reakcie^a	
3. stupeň	Pozastavte podávanie Balversy, kým sa toxicita neupraví na 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu, potom môže pokračovať v liečbe Balversou najbližšou nižšou dávkou.
4. stupeň	Natrvalo ukončíte podávanie.

^a Úprava dávky bola klasifikovaná podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (NCI CTCAEv5.0).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačných farmakokinetických (FK) analýz úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Balversy u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Balversy u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa má zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov starších ako 85 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie erdafitinibu v pediatrickej populácii na liečbu uroteliálneho karcinómu.

Spôsob podávania

Balversa je určená na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s jedlom alebo bez jedla každý deň približne v rovnakom čase.

Počas užívania Balversy sa treba vyhnúť grapefruitom alebo sevillašským pomarančom z dôvodu silnej inhibície CYP3A4 (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očné poruchy

Pred začatím liečby Balversou sa má vykonať základné oftalmologické vyšetrenie vrátane testu pomocou Amslerovej mriežky, fundoskopie, zrakovej ostrosti, a ak je k dispozícii, optickej koherentnej tomografie (OCT).

Balversa môže spôsobiť očné poruchy vrátane centrálnej seróznej retinopatie (CSR) (skupinový termín zahŕňajúci odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED)), ktorá má za následok defekt zorného poľa (pozri časti 4.7 a 4.8). Celkový výskyt centrálnej seróznej retinopatie bol vyšší u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (33,3 %) v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov (28,8 %). Prípady RPED boli častejšie hlásené u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (6,3 %) v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov (2,1 %). U pacientov vo veku 65 rokov a starších, ako aj u pacientov s klinicky významnými očnými poruchami, ako sú poruchy sietnice, okrem iného vrátane centrálnej seróznej retinopatie, makulárnej/retinálnej degenerácie, diabetickej retinopatie a predchádzajúceho odlúpenia sietnice, sa odporúča dôkladné klinické monitorovanie (pozri časť 4.8).

Príznaky syndrómu suchého oka sa počas liečby Balversou vyskytli u 16,7 % pacientov a u 0,3 % pacientov boli 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8). Všetci pacienti majú podľa potreby dostávať profylaxiu alebo liečbu syndrómu suchého oka očnými demulcentmi (napríklad umelými slznými náhradami, hydratačnými alebo lubrikačnými očnými gémi alebo masťami) najmenej každé 2 hodiny počas bdenia. Závažné prípady syndrómu suchého oka súvisiace s liečbou má posúdiť oftalmológ.

Vykonávajú mesačné oftalmologické vyšetrenia vrátane testu pomocou Amslerovej mriežky počas prvých 4 mesiacov liečby a potom každé 3 mesiace a urýchlene kedykoľvek v prípade zrakových príznakov (pozri časť 4.2). Ak sa zistí akákoľvek abnormalita, postupujte podľa pokynov na manažment očných porúch v tabuľke 3. Oftalmologické vyšetrenie má zahŕňať posúdenie zrakovej ostrosti, vyšetrenie štrbinovou lampou, fundoskopiou a optickú koherentnú tomografiu. U pacientov, ktorí po očnej nežiaducej udalosti znovu začali užívať Balversu, sa má vykonávať dôkladné monitorovanie vrátane klinických oftalmologických vyšetrení.

Pri výskyte CSR sa má pozastaviť podávanie Balversy a natrvalo sa má ukončiť, ak nedôjde k ústupu CSR do 4 týždňov alebo ak je závažnosť 4. stupňa. Pri očných nežiaducich reakciách postupujte podľa pokynov na úpravu dávky (pozri časť 4.2, Manažment očných porúch).

Hyperfosfatémia

Balversa môže spôsobiť hyperfosfatémiu. Dlhodobá hyperfosfatémia môže viesť k mineralizácii mäkkých tkanív, kožnej kalcinóze, neuremickej kalcifylaxii, hypokalcémií, anémií, sekundárnej hyperparatyreóze, svalovým kŕčom, záchvatovej aktivite, predĺženiu QT intervalu a arytmií. Hyperfosfatémia bola hlásená na začiatku liečby Balversou, pričom väčšina udalostí sa vyskytla počas prvých 3 – 4 mesiacov a udalosti 3. stupňa sa vyskytli počas prvého mesiaca.

Počas liečby sa má sledovať výskyt hyperfosfatémie. Príjem fosfátu v strave (600 – 800 mg denne) sa má obmedziť a má sa vyhýbať súbežnému používaniu látok, ktoré môžu zvyšovať hladiny fosfátov

v sére, ak sú hladiny fosfátov v sére $\geq 5,5$ mg/dl (pozri časť 4.2). Suplementácia vitamínom D u pacientov, ktorí užívajú erdafitinib, sa neodporúča z dôvodu potenciálneho príspevku k zvýšeniu sérových hladín fosfátu a vápnika.

Ak je hladina fosfátu v sére vyššia ako 7,0 mg/dl, má sa zvážiť prídanie perorálne podávanej látky viažucej fosfát, kým sa hladina fosfátu v sére nevráti na $< 7,0$ mg/dl. Má sa zvážiť pozastavenie, zníženie dávky alebo trvalé ukončenie podávania Balversy na základe trvania a závažnosti hyperfosfatémie podľa tabuľky 2 (pozri časť 4.2).

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Balversy s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, ako sú lieky triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, ibutilid), antiarytmiká, makrolidové antibiotiká, SSRI (napr. citalopram, escitalopram), metadón, moxifloxacin a antipsychotiká (napr. haloperidol a tioridazín).

Hypofosfatémia

Počas liečby Balversou sa môže vyskytnúť hypofosfatémia. Počas liečby erdafitinibom a počas prestávok v liečbe erdafitinibom sa má sledovať hladina fosfátov v sére. Ak hladina fosfátov v sére klesne pod normálnu hodnotu, liečba znižujúca fosfáty a diétne obmedzenia fosfátov (ak je to vhodné) sa majú ukončiť. Závažná hypofosfatémia sa môže prejavovať zmätenosťou, záchvatmi, ložiskovými neurologickými nálezmi, zlyhávaním srdca, zlyhávaním dýchania, svalovou slabosťou, rabdomyolýzou a hemolytickou anémiou. Úpravy dávky pozri v časti 4.2. Reakcie spojené s hypofosfatémiou boli 3. – 4. stupňa u 1,0 % pacientov.

Poruchy nechtov

Pri liečbe Balversou sa môžu veľmi často vyskytnúť poruchy nechtov vrátane onycholýzy, zmeny farby nechtov a paronychie (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky toxicity nechtov. Pacienti majú byť poučení o preventívnej starostlivosti, ako sú správne hygienické postupy, voľnopredajné prípravky na spevnenie nechtov podľa potreby, a majú sa sledovať prejavy infekcie. Liečba Balversou sa má ukončiť alebo upraviť na základe toxicity súvisiacej s erdafitinibom, ako je opísané v tabuľke 4.

Poruchy kože

Pri liečbe Balversou sa môžu veľmi často vyskytnúť poruchy kože vrátane suchej kože, syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES), alopecie a pruritu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť monitorovaní a má im byť poskytnutá podporná starostlivosť, napr. majú sa vyhýbať zbytočnému vystavovaniu slnečnému žiareniu a nadmernému používaniu mydla a kúpaniu. Pacienti majú pravidelne používať hydratačné prípravky a majú sa vyhýbať parfumovaným produktom. Liečba Balversou sa má prerušiť alebo upraviť na základe toxicity súvisiacej s erdafitinibom ako je opísané v tabuľke 4.

Fotosenzitívne reakcie

Je potrebná zvýšená opatrnosť pri vystavovaní sa slnečnému žiareniu a odporúča sa používanie ochranného odevu a/alebo opaľovacieho krému vzhľadom na potenciálne riziko fototoxických reakcií spojených s liečbou Balversou.

Poruchy sliznice

Stomatitída a sucho v ústach sa môžu pri liečbe Balversou vyskytnúť veľmi často (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby v prípade zhoršenia príznakov vyhľadali lekársku pomoc. Pacienti majú byť monitorovaní a má im byť poskytnutá podporná starostlivosť, ako je dobrá hygiena ústnej dutiny, výplachy ústnej dutiny sódou bikarbónou 3- alebo 4-krát denne podľa potreby a vyhýbanie sa koreninám a/alebo kyslým jedlám. Liečba Balversou sa má ukončiť alebo upraviť na základe toxicity súvisiacej s erdafitinibom, ako je opísané v tabuľke 4.

Výsledky laboratórnych testov

U pacientov užívajúcich Balversu boli hlásené zvýšené hodnoty kreatinínu, hyponatriémia, zvýšené hodnoty transamináz a anémia (pozri časť 4.8). Počas liečby Balversou sa má pacientom pravidelne robiť kompletný krvný obraz a chemické vyšetrenie séra, aby sa tieto zmeny monitorovali.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Na základe mechanizmu účinku a zistení v reprodukčných štúdiách na zvieratách je erdafitinib embryotoxický a teratogénny (pozri časť 5.3). Gravidné ženy majú byť poučené o možnom riziku pre plod. Pacientkam vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby pred liečbou, počas nej a 1 mesiac po poslednej dávke používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Pacienti mužského pohlavia majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu (napr. kondóm) a aby nedarovali ani neuchovávali spermie počas liečby a 1 mesiac po poslednej dávke Balversy (pozri časť 4.6).

U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby Balversou odporúča vykonať tehotenský test pomocou vysoko citlivého testu.

Kombinácia so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP2C9 alebo CYP3A4

Súbežné používanie Balversy so stredne silnými inhibítormi CYP2C9 alebo silnými inhibítormi CYP3A4 si vyžaduje úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Kombinácia so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4

Súbežné užívanie Balversy so silnými induktormi CYP3A4 sa neodporúča. Súbežné používanie Balversy so stredne silnými induktormi CYP3A4 si vyžaduje úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Kombinácia s hormonálnou antikoncepciou

Súbežné podávanie Balversy môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Pacientky užívajúce hormonálnu antikoncepciu majú byť upozornené na používanie alternatívnej antikoncepcie neovplyvnenej induktormi enzýmov (napr. nehormonálne vnútromaternicové teliesko) alebo ďalšej nehormonálnej antikoncepcie (napr. kondóm) počas liečby a až do 1 mesiaca po poslednej dávke Balversy (pozri časti 4.5 a 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na Balversu

Stredne silné inhibítory CYP2C9 alebo silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie so stredne silným inhibítorom CYP2C9 alebo silným inhibítorom CYP3A4 zvýšilo expozíciu erdafitinibu a môže viesť k zvýšenej toxicite súvisiacej s liekom. Priemerné pomery erdafitinibu (90 % IS) pre $C_{\max}$ a AUC_{∞} boli 121 % (99,9; 147) a 148 % (120; 182), v uvedenom poradí, pri súbežnom podávaní s flukonazolom, čo je stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4, v porovnaní so samotným erdafitinibom. Hodnota $C_{\max}$ erdafitinibu bola 105 % (90 % IS: 86,7; 127) a hodnota AUC_{∞} bola 134 % (90 % IS: 109; 164) pri súbežnom podávaní s itraconazolom, čo je silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp, v porovnaní so samotným erdafitinibom. Zvážte alternatívne látky bez potenciálu inhibície enzýmov alebo s minimálnym potenciálom inhibície enzýmov. Ak sa Balversa podáva súbežne so stredne silným inhibítorom CYP2C9 alebo silným inhibítorom CYP3A4 (ako je itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klaritromycín, telitromycín, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sachinavir, nefazodón, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarón, piperín), znížte dávku Balversy na najbližšiu nižšiu dávku na základe znášanlivosti (pozri časť 4.2). Ak sa ukončí užívanie stredne silného inhibítora CYP2C9 alebo silného inhibítora CYP3A4, dávka Balversy sa môže upraviť podľa znášanlivosti (pozri časť 4.4).

Počas užívania Balversy sa treba vyhnúť grapefruitom alebo sevillašským pomarančom z dôvodu silnej inhibície CYP3A4 (pozri časť 4.2).

Silné alebo stredne silné induktory CYP3A4

Súbežné podávanie s karbamazepínom, ktorý je silným induktorom CYP3A4 a slabým induktorom CYP2C9, vedie k zníženiu expozície erdafitinibu. Priemerné pomery $C_{\max}$ a AUC_{∞} pre erdafitinib boli 65,4 % (90 % IS: 60,8; 70,5) a 37,7 % (90 % IS: 35,4; 40,2) v uvedenom poradí, ak sa podáva súbežne s karbamazepínom, v porovnaní so samotným erdafitinibom. Vyhnite sa súbežnému podávaniu Balversy so silnými induktormi CYP3A4 (ako sú apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivozidenib, mitotán, rifapentín, rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný). Ak sa Balversa podáva súbežne so stredne silným induktorom CYP3A4 (ako je dabrafenib, bosentan, cenobamát, elagolix, efavirenz, etravirín, lorlatinib, mitapivát, modafinil, pexidartinib, fenobarbital, primidón, repotrektinib, rifabutín, sotorasib, telotristát etyl), dávka sa má opatrne zvýšiť o 1 až 2 mg a postupne upravovať každé dva až tri týždne na základe klinického monitorovania nežiaducich reakcií, pričom nesmie prekročiť 9 mg. Ak sa stredne silný induktor CYP3A4 vysadí, dávka Balversy sa môže upraviť podľa tolerancie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Účinok Balversy na iné lieky

Hlavné substráty izoformiem CYP (vrátane hormonálnej antikoncepcie)

Priemerné pomery $C_{\max}$ a AUC_{∞} pre midazolam (citlivý substrát CYP3A4) boli 86,3 % (90 % IS: 73,5; 101) a 82,1 % (90 % IS: 70,8; 95,2) v uvedenom poradí, ak sa podáva súbežne s erdafitinibom, v porovnaní so samotným midazolamom. Erdafitinib nemá klinicky významný účinok na FK midazolamu. Nemožno však vylúčiť, že indukcia CYP3A4 po podaní samotnej Balversy alebo súbežné podávanie iných induktorov CYP3A4 spolu s Balversou môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie.

Pacientky užívajúce hormonálnu antikoncepciu majú byť upozornené na používanie alternatívnej antikoncepcie neovplyvnenej induktormi enzýmov (napr. nehormonálne vnútromaternicové teliesko) alebo ďalšej nehormonálnej antikoncepcie (napr. kondóm) počas liečby a až do 1 mesiaca po poslednej dávke Balversy (pozri časť 4.4).

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)

Erdafitinib je inhibitor P-gp. Súbežné podávanie Balversy so substrátmi P-gp môže zvýšiť ich systémovú expozíciu. Perorálne substráty P gp s úzkym terapeutickým indexom (ako je kolchicín, digoxín, dabigatran a apixaban) sa majú užívať najmenej 6 hodín pred erdafitinibom alebo po ňom, aby sa minimalizovala možnosť interakcií.

Substráty transportéra organických kationov 2 (OCT2)

Priemerné pomery $C_{\max}$ a AUC_{∞} pre metformín (citlivý substrát OCT2) boli 109 % (90 % IS: 90,3; 131) a 114 % (90 % IS: 93,2; 139) v uvedenom poradí, ak sa podáva súbežne s erdafitinibom, v porovnaní so samotným metformínom. Erdafitinib nemá klinicky významný účinok na FK metformínu.

Lieky, ktoré môžu meniť hladinu fosfátov v sére

U pacientov, ktorí dostávajú Balversu, je potrebné vyhnúť sa liekom, ktoré môžu meniť hladinu fosfátov v sére, až do posúdenia hladiny fosfátov v sére medzi 14. a 21. dňom po začatí liečby z dôvodu možného vplyvu na rozhodnutie o titracii dávky smerom nahor.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe mechanizmu účinku a zistení v reprodukčných štúdiách na zvieratách môže erdafitinib pri podávaní tehotným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť poučené, aby pred liečbou, počas nej a 1 mesiac po podaní poslednej dávky Balversy používali vysoko účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu (napr. kondóm) a aby nedarovali ani neuchovávali spermie počas liečby a 1 mesiac po poslednej dávke Balversy.

Súbežné podávanie Balversy môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Pacientky užívajúce hormonálnu antikoncepciu majú byť poučené, aby používali alternatívnu antikoncepciu neovplyvnenú

induktormi enzýmov (napr. nehormonálne vnútro maternicové teliesko) alebo ďalšiu nehormonálnu antikoncepciu (napr. kondóm) počas liečby a 1 mesiac po poslednej dávke Balversy (pozri časť 4.5).

Tehotenský test

U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby Balversou odporúča vykonať tehotenský test pomocou vysoko citlivého testu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní erdafitinibu u žien počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku erdafitinibu a zistení v reprodukčných štúdiách na zvieratách sa Balversa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav žien nevyžaduje liečbu erdafitinibom.

Ak sa Balversa používa počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnie počas užívania Balversy, informujte pacientku o potenciálnom riziku pre plod a porozprávajte sa s ňou o klinických a terapeutických možnostiach. Pacientky majú byť poučené, aby sa obrátili na svojho lekára, ak otehotnejú alebo je podozrenie na graviditu počas liečby Balversou a do 1 mesiaca po jej ukončení.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti erdafitinibu v ľudskom mlieku ani o účinkoch erdafitinibu na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka.

Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby a počas 1 mesiaca po podaní poslednej dávky Balversy.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve erdafitinibu na fertilitu u ľudí. Špecializované štúdie fertility na zvieratách sa s erdafitinibom neuskutočnili (pozri časť 5.3). Na základe predbežného posúdenia fertility vo všeobecných štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3) a na základe farmakológie erdafitinibu nemožno vylúčiť poškodenie mužskej a ženskej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Balversa má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri liečbe inhibítormi FGFR a pri liečbe Balversou boli zaznamenané poruchy oka, ako je centrálna serózna retinopatia alebo keratitída. Ak sa u pacientov vyskytnú príznaky súvisiace s liečbou, ktoré ovplyvňujú ich zrak, odporúča sa, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým účinok neustúpi (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli hyperfosfatémia (78,5 %), hnačka (55,5 %), stomatitída (52,8 %), sucho v ústach (39,9 %), znížená chuť do jedla (31,7 %), suchá koža (28,0 %), centrálna serózna retinopatia (28,0 %), anémia (28,2 %), zápcha (27,3 %), dysgeúzia (26,3 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES) (25,5 %), alopecia (23,2 %), asténia (23,0 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (21,7 %), onycholýza (21,7 %), únava (20,3 %), nauzea (18,6 %), znížená hmotnosť (18,4 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (18,0 %), syndróm suchého oka (16,7 %), zmena farby nechtov (15,9 %), vracanie (13,8 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (13,8 %), hyponatriémia (13,4 %), paronychia (12,5 %), dystrofia nechtov (11,9 %), onychomadéza (11,5 %), epistaxa (10,6 %), porucha nechtov (10,2 %) a bolesť brucha (10,0 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa boli stomatitída (10,6 %), hyponatriémia (8,8 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (7,9 %), onycholýza (4,8 %), hnačka (4,0 %), hyperfosfatémia (2,9 %), znížená chuť do jedla (2,5 %) a dystrofia nechtov (2,5 %). TEAE 3. alebo 4. stupňa (47,6 % oproti 43,5 %) a súvisiace závažné nežiaduce udalosti (14,6 % oproti 10,5 %) boli častejšie hlásené u pacientov vo veku 65 rokov a starších oproti pacientom vo veku < 65 rokov.

Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky, sa vyskytli u 59,7 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami, ktoré viedli k zníženiu dávky, boli stomatitída (15,4 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (9,6 %), onycholýza (7,3 %) a hyperfosfatémia (5,2 %).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytli u 19,4 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami, ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (1,7 %) a stomatitída (1,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil vychádza zo súhrnných údajov od 479 pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, ktorí boli v klinických štúdiách liečení Balversou. Pacienti boli liečení Balversou s úvodnou dávkou 8/9 mg perorálne jedenkrát denne. Medián trvania liečby bol 4,8 mesiaca (rozsah 0,1 až 43,4 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie v tabuľke 6 podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy endokrinného systému	časté	hyperparatyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	hyperfosfatémia, hyponatriémia, znížená chuť do jedla
	časté	hyperkalcémia, hypofosfatémia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	dysgeúzia
Poruchy oka	veľmi časté	centrálna serózna retinopatia ^a , syndróm suchého oka
	časté	ulcerózna keratitída, keratitída, konjunktivitída, xerofthalmia, katarakta, blefaritída, zvýšená lakrimácia
Poruchy ciev	menej časté	vaskulárna kalcifikácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	epistaxa
	časté	suchosť nosa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, stomatitída ^b , sucho v ústach, zápcha, nauzea, vracanie, bolesť brucha
	časté	dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	paronychia, onycholýza, onychomadéza, dystrofia nechťov, porucha nechťov, zmena farby nechťov, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, alopecia, suchá koža
	časté	onychalgia, onychoklázia, ryhovanie nechťov, kožné trhliny, pruritus, exfoliácia kože, xerodermia, hyperkeratóza, kožné lézie, ekzém, vyrážka
	menej časté	krvácanie z nechťového lôžka, nepríjemný pocit v nechťoch, atrofia kože, palmárny erytém, toxicita kože
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	akútne poškodenie obličiek, porucha funkcie obličiek, zlyhanie obličiek
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	hepatálna cytolyza, abnormálna funkcia pečene, hyperbilirubinémia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	asténia, únava
	menej časté	suchosť slizníc
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	znížená hmotnosť, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy

^a Centrálne serózne retinopatie zahŕňa odlúpenie sietnice, odlúpenie sklovca, edém sietnice, retinopatiu, chorioretinopatiu, odlúpenie pigmentového epitelu sietnice, odlúpenie pigmentového epitelu makuly, odlúpenie makuly, serózne odlúpenie sietnice, subretinálnu tekutinu, zhrubnutie sietnice, chorioretinitídu, serózne retinopatiu, makulopatiu, choroidálny výpotok, rozmazané videnie, porucha videnia, znížená zraková ostrosť.

^b Stomatitída zahŕňa ulceráciu v ústach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Centrálne serózne retinopatie (CSR)

Nežiaduce reakcie CSR boli hlásené u 31,5 % pacientov s mediánom času do prvého nástupu, v prípade udalosti akéhokoľvek stupňa, 51 dní (pozri časť 4.4). Najčastejšie hlásenými udalosťami boli rozmazané videnie, chorioretinopatie, odlúpenie retinálneho pigmentového epitelu (RPE), znížená zraková ostrosť, porucha videnia, odlúpenie sietnice, retinopatie a subretinálna tekutina. CSR 3. alebo 4. stupňa bola hlásená u 2,7 % pacientov. Väčšina udalostí centrálnej seróznej retinopatie sa vyskytla počas prvých 90 dní liečby. V čase ukončenia získavania údajov CSR ustúpila u 43,0 % pacientov. U pacientov s CSR malo 11,3 % pacientov prerušenú dávku a 14,6 % pacientov malo zníženú dávku. Liečbu Balversou prerušilo 3,3 % pacientov z dôvodu: odlúpenia RPE (1,7 %), chorioretinopatie (0,6 %), zníženej zrakové ostrosti (0,6 %), makulopatie (0,4 %), rozmazaného videnia (0,2 %), poruchy videnia (0,2 %), odlúpenia sietnice (0,2 %) a subretinálnej tekutiny (0,2 %).

Iné poruchy očí

Poruchy očí (iné ako centrálne serózne retinopatie) boli hlásené u 36,3 % pacientov. Najčastejšie hlásenými udalosťami boli syndróm suchého oka (16,7 %), konjunktivitída (9,8 %) a zvýšená lakrimácia (9,2 %). Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyskytli nepriaznivé udalosti, bola u 4,8 % znížená dávka a u 6,7 % bola prerušená dávka. Z dôvodu očných porúch prerušilo liečbu erdafitinibom 1,3 % pacientov. Medián času do prvého nástupu pri očných poruchách bol 53 dní (pozri časť 4.4).

Poruchy nechtov

Poruchy nechtov boli hlásené u 62,6 % pacientov. Najčastejšie hlásené udalosti zahŕňali onycholýzu (21,7 %), zmenu farby nechtov (15,9 %), paronychiu (12,5 %), dystrofiu nechtov (11,9 %) a onychomadézu (11,5 %). Výskyt porúch nechtov sa zvýšil po prvom mesiaci expozície. Medián času do nástupu poruchy nechtov akéhokoľvek stupňa bol 63 dní.

Poruchy kože

Poruchy kože boli hlásené u 54,5 % pacientov. Najčastejšie hlásenými udalosťami boli suchá koža (28 %) a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (25,5 %). Medián času do nástupu poruchy kože akéhokoľvek stupňa bol 47 dní.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne poruchy boli hlásené u 83,9 % pacientov. Najčastejšie hlásenými udalosťami boli hnačka (55,5 %), stomatitída (52,8 %) a sucho v ústach (39,9 %). Medián času do nástupu gastrointestinálnych porúch akéhokoľvek stupňa bol 15 dní.

Hyperfosfatémia a mineralizácia mäkkých tkanív

Erdafitinib môže spôsobiť hyperfosfatémiu. Zvýšenie koncentrácií fosfátu je očakávaný a prechodný farmakodynamický účinok (pozri časť 5.1). Hyperfosfatémia bola hlásená ako nežiaduca udalosť u 78,5 % pacientov liečených Balversou. Hyperfosfatémia bola hlásená na začiatku liečby erdafitinibom, pričom udalosti 1. – 2. stupňa sa vo všeobecnosti vyskytli počas prvých 3 alebo

4 mesiacov a udalosti 3. stupňa sa vyskytli počas prvého mesiaca. Medián času nástupu akéhokoľvek stupňa hyperfosfatémie bol 16 dní. Vaskulárna kalcifikácia sa pozorovala u 0,2 % pacientov liečených Balversou (pozri časť 4.2). Hyperkalcémia a hyperparatyreóza sa pozorovali u 6,1 % a 2,9 % pacientov liečených Balversou v uvedenom poradí (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

Hypofosfatémia

Erdaftinib môže spôsobiť hypofosfatémiu. Hypofosfatémia sa vyskytla u 5,6 % pacientov. Hypofosfatemické reakcie boli 3. - 4. stupňa u 1,0 % pacientov. Medián času do nástupu bol pri 3. stupni 140 dní. Žiadna z udalostí nebola závažná, nevedla k prerušeniu ani k úprave dávky. Prerušenie dávky sa vyskytlo u 0,2 % pacientov.

Abnormálne laboratórne nálezy

Abnormálne laboratórne nálezy (okrem hyperfosfatémie, ktorá je opísaná samostatne) sa vyskytli u 53,4 % pacientov. Najčastejšie hlásené laboratórne abnormality boli anémia (28,2 % (135 pacientov); medián času do výskytu 44 dní, 38,5 % (52/135) sa vyriešilo), zvýšená alanínaminotransferáza (21,7 % (104 pacientov); medián času do výskytu 41 dní; 75 % (78/104) sa vyriešilo), zvýšená aspartátaminotransferáza (18 % (86 pacientov); medián času do výskytu 37 dní, 73,3 % (63/86) sa vyriešilo), zvýšený kreatinín v krvi (14,2 % (68 pacientov); medián času do výskytu 57 dní, 44,1 % (30/68) sa vyriešilo) a hyponatriémia (13,4 % (64 pacientov); medián času do výskytu 55 dní, 51,6 % (33/64) sa vyriešilo).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Balversou. V prípade predávkovania zastavte podávanie Balversy, vykonajte všeobecné podporné opatrenia, až kým sa klinická toxicita nezníži alebo nepominie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy. ATC kód: L01EN01

Mechanizmus účinku

Erdaftinib je paninhibitor tyrozínkinázy receptora fibroblastového rastového faktora (FGFR).

Farmakodynamické účinky

Fosfát v sére

Erdaftinib zvyšuje koncentráciu fosfátu v sére, čo je sekundárny účinok inhibície FGFR (pozri časti 4.2 a 4.8).

Klinická účinnosť

Účinnosť Balversy sa hodnotila v štúdií BLC3001 Cohort 1, čo bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 3 na hodnotenie celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) pri liečbe erdaftinibom v porovnaní s chemoterapiou (docetaxel alebo vinflunín) u pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) uroteliálnym karcinómom s vybranými zmenami FGFR s progresiou ochorenia po 1 alebo 2 predchádzajúcich liečbach, z ktorých aspoň 1 zahŕňala inhibitor receptora 1 programovanej bunkovej smrti (PD-1) alebo ligamentu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1) (anti-PD-(L)-1) použité v lokálne pokročilom neresekovateľnom alebo metastatickom štádiu liečby. Pacienti, ktorí dostávali neoadjuvantnú alebo adjuvantnú chemoterapiu

alebo imunoterapiu a u ktorých sa do 12 mesiacov od poslednej dávky preukázala progresia ochorenia, sa považujú za pacientov, ktorí dostávali systémovú liečbu v metastatickom prostredí. Pacienti s nekontrolovaným kardiovaskulárnym ochorením počas predchádzajúcich 3 mesiacov alebo s predĺžením QTc 2. alebo vyššieho stupňa (≥ 481 ms) a so zhoršeným hojením rán, ako aj pacienti s centrálnou seróznou retinopatiou alebo odlúpením pigmentového epitelu sietnice akéhokoľvek stupňa boli zo štúdie vylúčení.

Hlavné údaje o účinnosti sú založené na 266 pacientoch, ktorí dostávali predchádzajúcu anti-PD-(L)1 liečbu a boli randomizovaní na erdafitinib (8 mg s individuálnou titráciou na 9 mg, ak je hladina fosfátu v sére $< 9,0$ mg/dl a nebola zaznamenaná toxicita súvisiaca s liekom) alebo na chemoterapiu (docetaxel 75 mg/m^2 jedenkrát za 3 týždne alebo vinflunín 320 mg/m^2 jedenkrát za 3 týždne).

V štúdií sa od vhodných pacientov vyžadovalo, aby mali aspoň 1 z nasledujúcich fúzií FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 alebo 1 z nasledujúcich génových mutácií FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekulárna spôsobilosť bola určená na základe centrálnych (74,6 %) alebo lokálnych (25,4 %) výsledkov FGFR. Vzorky nádorov boli testované na genetické zmeny FGFR pomocou súpravy Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR v centrálnom laboratóriu. Lokálne historické testy na vzorkách nádorov alebo krvi boli založené na lokálnych testoch sekvenovania novej generácie (NGS, z angl. next generation sequencing). Spomedzi obmedzeného počtu pacientov zaradených do lokálnych testov, u ktorých boli k dispozícii vzorky nádorov na konfirmačné testovanie, sa pri testovaní pomocou centrálného testu zistila 75,6 % zhoda. V skúmanom súbore malo 99,2 % pacientov genetické zmeny FGFR (2 pacienti nemali zmeny FGFR: 80,8 % pacientov malo mutácie FGFR3, 16,5 % pacientov malo fúzie FGFR3 a 1,9 % pacientov malo mutácie aj fúzie FGFR3). V tomto skúmanom súbore neboli pozorovaní žiadni pacienti s alteráciami FGFR2. Nádor s citlivými genetickými zmenami FGFR3 je nádor s aspoň 1 z nasledujúcich fúzií FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 alebo 1 z nasledujúcich génových mutácií FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Všetci pacienti v skúmanom súbore so zmenami FGFR mali aspoň 1 zmenu FGFR3. FGFR3-S249C bola najrozšírenejšia zmena (46,6 %), po ktorej nasledovala FGFR3-Y373C (16,9 %) a fúzia FGFR3-TACC3 (9,8 %).

Demografické charakteristiky boli v skupinách liečených erdafitinibom a chemoterapiou vyvážené. Medián veku pri úplnom skríningu bol 67 rokov (rozpätie: 32 až 86 rokov). Väčšina pacientov mala 65 rokov alebo viac: 19,9 % pacientov malo 65 až 69 rokov; 19,9 % pacientov malo 70 až 74 rokov; 21,1 % pacientov malo 75 rokov alebo viac. Väčšina pacientov boli muži (71,4 %), belosi (54,1 %) a pochádzali z Európy (60,9 %).

Všetci pacienti mali karcinóm z prechodných buniek, pričom malé percento (5,3 %) pacientov malo menšie komponenty (celkovo < 50 %) variantnej histológie. Primárnou lokalizáciou nádoru bol horný trakt u 33,5 % pacientov a dolný trakt u 66,5 %. Pacienti mali východiskové skóre ECOG 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) alebo 2 (9,4 %).

Všetci pacienti dostali aspoň 1 predchádzajúcu líniu protinádorovej liečby a tá musela zahŕňať anti-PD-(L)-1. Medzi najčastejšie podávané anti-PD-(L)1 terapie patrili pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) a atezolizumab (19,5 %). Predchádzajúca liečba chemoterapiou sa nevyžadovala, väčšina pacientov (89,1 %) však dostala aspoň jednu líniu predchádzajúcej chemoterapie. Takmer všetci pacienti dostávali chemoterapiu na báze platiny (89,7 % v skupine s erdafitinibom, 85,4 % v skupine s chemoterapiou): najčastejšie cisplatinu (55,9 % v skupine s erdafitinibom, 45,4 % v skupine s chemoterapiou), po ktorej nasledovala karboplatina (27,2 % v skupine s erdafitinibom, 31,5 % v skupine s chemoterapiou).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Skúšajúci hodnotili rádiografickú odpoveď podľa RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) až do progresie ochorenia, neznesiteľnej toxicity, odvolania súhlasu alebo rozhodnutia skúšajúceho ukončiť liečbu, alebo do konca štúdie, podľa toho, čo nastalo skôr. Ako sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli zahrnuté prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival), miera objektívnej odpovede (ORR, z angl. objective response rate) a trvanie odpovede.

Liečba erdafitinibom preukázala štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov liečených erdafitinibom, pričom erdafitinib predĺžil OS v porovnaní s liečbou chemoterapiou (medián OS 12,1 oproti 7,8 mesiaca) (pozri tabuľku 7).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Prehľad výsledkov účinnosti pre štúdiu BLC3001 Cohort 1

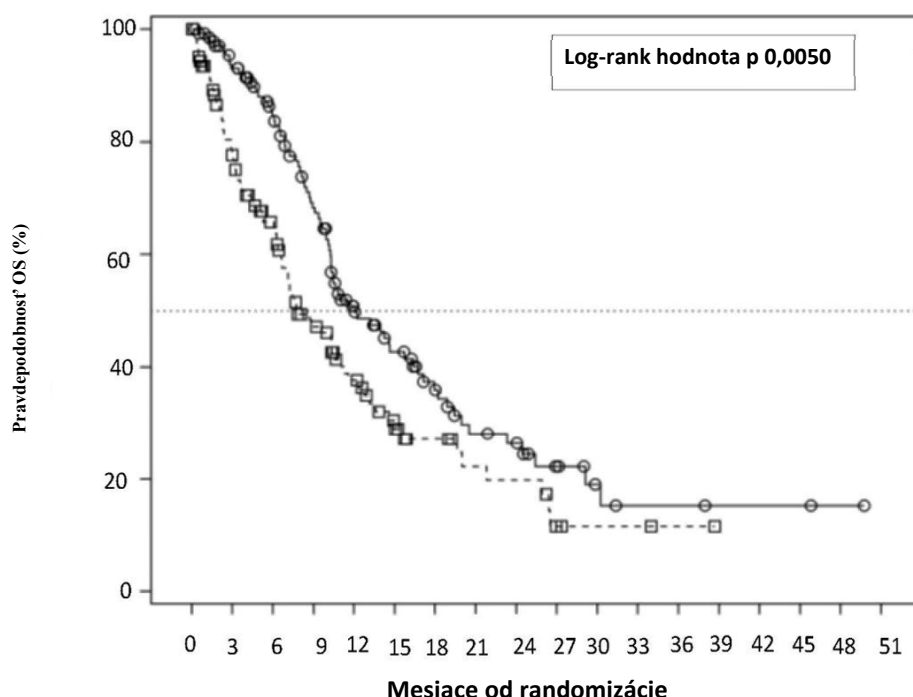
	Erdafitinib (n = 136)	Chemoterapia (n = 130)
Celkové prežívanie (OS)		
Počet výskytov (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (95% IS)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
Hodnota p	0,0050	
Prežívanie bez progresie (PFS)		
Počet výskytov (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (95 % IS)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
Hodnota p	0,0002	
Miera objektívnej odpovede (ORR), potvrdená		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Trvanie odpovede (DoR), hodnotené skúšajúcim, potvrdené		
Medián, mesiace (95 % IS)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Všetky uvádzané hodnoty p sú 2-stranné.

^a Uvádzajú sa opakované intervaly spoľahlivosti.

Kaplanova-Meierova krivka OS pre obe liečebné ramená je uvedená na obrázku 1.

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania – nestratifikovaná analýza (štúdia BLC3001 Cohort 1)



Pacienti s rizikom

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

Starší pacienti

V klinickej štúdii s Balversou bolo 60,9 % pacientov vo veku 65 rokov a starších (39,8 % bolo vo veku 65 < 75 rokov a 21,1 % pacientov bolo vo veku 75 rokov a starších). Medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi sa nepozoroval žiadny celkový rozdiel v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s erdafitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre uroteliálny karcinóm (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorazovom a opakovanom podávaní jedenkrát denne sa expozícia erdafitinibu (maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia [C_{max}] a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase [AUC]) zvyšovala úmerne dávke v rozmedzí dávok 0,5 až 12 mg. Rovnovážny stav sa dosiahol po 2 týždňoch pri dávkovaní jedenkrát denne a priemerný pomer akumulácie bol u pacientov s karcinómom 4-násobný. Po podávaní 8 mg jedenkrát denne, čo je navrhovaná úvodná dávka, priemerné (variálny koeficient [CV%]) hodnoty C_{max} , AUC_{τ} a minimálnej pozorovanej plazmatickej koncentrácie (C_{min}) erdafitinibu v rovnovážnom stave boli u pacientov s karcinómom 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng.h/ml (59,9 %) a 936 ng/ml (64,9 %). Denné fluktuácie plazmatických koncentrácií erdafitinibu boli nízke s priemerným (CV%) pomerom medzi vrcholom a minimom 1,47 (23 %) v rovnovážnom stave pri dávkovaní jedenkrát denne.

Absorpcia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky bol medián času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 2,5 hodiny (rozsah: 2 až 6 hodín) u zdravých dobrovoľníkov a perorálna absorpcia je takmer úplná.

Vplyv potravy

Podávanie erdafitinibu zdravým dobrovoľníkom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tukov nevedlo ku klinicky významným zmenám C_{max} a AUC. Priemerné hodnoty AUC_{∞} a C_{max} poklesli o 6 % a 14 %, keď sa erdafitinib podáva súbežne s jedlom s vysokým obsahom tuku. Medián času do dosiahnutia t_{max} bol oneskorený približne o 1,5 hodiny s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem erdafitinibu u pacientov s karcinómom bol 0,411 l/kg. Erdafitinib sa na 99,7 % viazal na proteíny ľudskej plazmy, prednostne na $\alpha 1$ kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie erdafitinibu. Erdafitinib sa u ľudí primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2C9 a CYP3A4 za vzniku O-demetylovaného hlavného metabolitu. Podiel CYP2C9 a CYP3A4 na celkovom klírense erdafitinibu sa odhaduje na 39 % a 20 % v uvedenom poradí. Nezmenený erdafitinib bol v plazme hlavnou zložkou súvisiacou s liekom, neboli prítomné žiadne cirkulujúce metabolity.

Eliminácia

Priemerný celkový zdanlivý klírens (CL/F) erdafitinibu u pacientov s karcinómom bol 0,362 l/h. Priemerný efektívny polčas erdafitinibu u pacientov s karcinómom bol 58,9 hodiny.

Do 16 dní po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne značeného [^{14}C]-erdafitinibu sa u zdravých dobrovoľníkov 69 % dávky vylúčilo stolicou (14 – 21 % ako nezmenený erdafitinib) a 19 % močom (13 % ako nezmenený erdafitinib).

Osobitné skupiny pacientov

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike erdafitinibu na základe veku (21 – 92 rokov), pohlavia, rasy (biela, hispánska alebo ázijská), telesnej hmotnosti (36 – 166 kg), miernej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek a miernej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika erdafitinibu sa u pediatrických pacientov neskúmala.

Porucha funkcie obličiek

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike erdafitinibu medzi pacientmi s normálnou funkciou obličiek (absolútna GFR-MDRD [absolútna rýchlosť glomerulárnej filtrácie – úprava stravy pri ochorení obličiek] ≥ 90 ml/min) a pacientmi s miernou (absolútna GFR-MDRD 60 až 89 ml/min) a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (absolútna GFR-MDRD 30 až 59 ml/min) na základe populačnej FK analýzy. Nie sú dostupné žiadne informácie o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (absolútna GFR-MDRD menej ako 30 ml/min) alebo s poruchou funkcie obličiek vyžadujúcou dialýzu z dôvodu nedostatku FK údajov ($n = 7$, 0,8 %).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika erdafitinibu sa skúmala u účastníkov s už existujúcou miernou ($n = 8$) resp. stredne ťažkou ($n = 8$) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A resp. B) a u zdravých kontrolných účastníkov s normálnou funkciou pečene ($n = 8$). Celková hodnota AUC_{∞} bola 82 % resp. 61 % u účastníkov s miernou resp. stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene. Celková hodnota C_{max} bola 83 % resp. 74 % u účastníkov s miernou resp. stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene. Voľná AUC_{∞} bola 95 % resp. 88 % u účastníkov s miernou resp. stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene. Voľná AUC_{∞} bola 96 % resp. 105 %

u účastníkov s miernou resp. stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike erdafitinibu u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene a u pacientov s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetika erdafitinibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie je známa z dôvodu obmedzených údajov.

Liekové interakcie

Účinok inhibítorov P-gp na erdafitinib

Erdafitinib je substrátom pre P-gp. Neočakáva sa, že inhibítory P-gp budú mať klinicky významný vplyv na FK erdafitinibu.

Účinok látok znižujúcich kyslosť na erdafitinib

Erdafitinib má primeranú rozpustnosť v rozsahu pH 1 až 7,4. Nepredpokladá sa, že by látky znižujúce kyslosť (napr. antacidá, H₂-antagonisty alebo inhibítory protónovej pumpy) ovplyvňovali biologickú dostupnosť erdafitinibu.

Účinok sevelameru na erdafitinib

U pacientov užívajúcich sevelamer sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike erdafitinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávok

Hlavné toxikologické zistenia po opakovanom podávaní erdafitinibu potkanom aj psom súviseli s farmakologickou aktivitou erdafitinibu ako ireverzibilného inhibítora FGFR vrátane zvýšených hladín anorganického fosforu a vápnika v plazme, ektopickej mineralizácie v rôznych orgánoch a tkanivách, lézií v kostiach/chrupavke pri expozíciách erdafitinibu nižších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Atrofia rohovky (stenčenie epitelu rohovky) sa pozorovala u potkanov a atrofia slznej žľazy, zmeny srsti a nechťov, ako aj zmeny na chrupe po 3 mesiacoch liečby sa pozorovali u potkanov a psov. Narušenie homeostázy fosfátu sa pozorovalo u potkanov a psov pri expozíciách nižších, ako sú expozície u ľudí, pri všetkých skúmaných dávkach.

Mineralizácia mäkkých tkanív (okrem mineralizácie aorty u psov) a chondroidná dysplázia u potkanov a psov a atrofia mliečnych žliaz u potkanov sa čiastočne až úplne upravili na konci 4-týždňového obdobia zotavenia bez lieku.

Erdafitinib je blokátor vnútorného ľudského ether-à-go-go príbuzného génu (hERG) s proarytmickou zodpovednosťou, čo sa prejavilo predĺžením repolarizácie (korigovaný QT interval) po intravenóznom podaní u anestézovaného psa a morčat'a a po perorálnom podaní u psa pri vedomí. Hladina bez účinku predstavuje bezpečnostnú rezervu 2,4 v porovnaní s klinickou maximálnou voľnou plazmatickou koncentráciou v rovnovážnom stave (C_{max}, u) pri dávke 9 mg jedenkrát denne.

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu erdafitinibu. Erdafitinib sa nepovažoval za genotoxický v štandardnom paneli testov genotoxicity správnej laboratórnej praxe (GLP).

Reprodukčná toxikológia

Erdafitinib bol teratogénny a embryotoxický u potkanov pri expozíciách nižších, ako sú expozície u ľudí. Fetálna toxicita bola charakterizovaná defektmi rúk/nôh a malformáciami niektorých veľkých krvných ciev, ako je aorta (pozri časti 4.4 a 4.6).

Fertilita

Špecializované štúdie fertility na zvieratách sa s erdafitinibom neuskutočnili. V 3-mesačnej štúdii všeobecnej toxicity však erdafitinib preukázal účinky na samičie reprodukčné orgány (nekróza žltých

teliesok) u potkanov pri expozícii približujúcej sa AUC u pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke 9 mg jedenkrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Balversa 3 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy

Stearát horečnatý (E572)

Manitol (E421)

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Filmový obal (Opadry amb II)

Glycerol monokaprylokaprát typu I

Polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný

Laurylsulfát sodný

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Balversa 4 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy

Stearát horečnatý (E572)

Manitol (E421)

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Filmový obal (Opadry amb II)

Glycerol monokaprylokaprát typu I

Polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný

Laurylsulfát sodný

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Balversa 5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy

Stearát horečnatý (E572)

Manitol (E421)

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza (E460)

Filmový obal (Opadry amb II)

Glycerol monokaprylokaprát typu I

Polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný

Laurylsulfát sodný

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaše

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi a indukčnou tesniacou vložkou. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu s 28, 56 alebo 84 filmom obalenými tabletami.

3 mg tableta:

- Každá škatuľa s 56 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 56 tabletami.
- Každá škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 84 tabletami.

4 mg tableta:

- Každá škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 28 tabletami.
- Každá škatuľa s 56 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 56 tabletami.

5 mg tableta:

- Každá škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 28 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. august 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 3 mg (FLAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Balversa 3 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3 mg erdafitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1841/003 56 filmom obalených tabliet
EU/1/24/1841/004 84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

balversa 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FEAŠI 3 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Balversa 3 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 3 mg erdafitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tabliet

84 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Tabletu prehltnite celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 4 mg (FLAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Balversa 4 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4 mg erdafitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1841/008 28 filmom obalených tabliet
EU/1/24/1841/009 56 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

balversa 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FEAŠI 4 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Balversa 4 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 4 mg erdafitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tabliet

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Tabletu prehltnite celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA 5 mg (FLAŠA)****1. NÁZOV LIEKU**

Balversa 5 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg erdafitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1841/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

balversa 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Balversa 5 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 5 mg erdafitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Tabletu prehltajte celú.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1841/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Balversa 3 mg filmom obalené tablety
Balversa 4 mg filmom obalené tablety
Balversa 5 mg filmom obalené tablety
erdafitinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ju nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Balversa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Balversu
3. Ako užívať Balversu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Balversu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Balversa a na čo sa používa

Balversa je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo erdafitinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných „inhibítory tyrozínkinázy“.

Balversa sa používa u dospelých na liečbu uroteliálneho karcinómu (rakoviny močového mechúra a močových ciest), ktorý je lokálne pokročilý (rozšírený v okolí) a je neresekovateľný (čo znamená, že sa nedá odstrániť chirurgicky) alebo metastatický (čo znamená, že sa rozšíril do iných častí tela).

Používa sa, ak rakovina:

- obsahuje zmeny v géne receptora 3 fibroblastového rastového faktora (*FGFR3*) a
- zhoršila sa po liečbe známej ako imunoterapia.

Balversa sa má používať len vtedy, ak rakovinové bunky obsahujú zmeny v géne *FGFR3*. Pred začatím liečby váš lekár vykoná test, či máte takéto zmeny v géne *FGFR3*, aby sa uistil, že tento liek je pre vás vhodný.

Liečivo v Balverse, erdafitinib, účinkuje tak, že blokuje v tele bielkoviny nazývané FGFR tyrozínkinázy. To pomáha spomaliť alebo zastaviť rast rakovinových buniek, ktoré majú abnormálne receptory FGFR3 spôsobené zmenami v géne *FGFR3*.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Balversu

Neužívajte Balversu

- ak ste alergický na erdafitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Balversu, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte zvýšené hladiny fosfátu v krvi
- máte problémy so zrakom alebo očami
- ste tehotná
- ste žena, ktorá môže otehotnieť

Problémy s očami (zrakom)

Balversa zvyšuje riziko centrálnej seróznej retinopatie (CSR; stav, pri ktorom sa hromadí tekutina a oddeľuje makulu, centrálnu časť sietnice v zadnej časti oka, čo spôsobuje rozmazané a skreslené videnie). Riziko CSR je vyššie u ľudí vo veku 65 rokov a starších.

- Pred začatím liečby Balversou podstúpíte rozsiahle očné vyšetrenie vrátane testov na kontrolu zraku, sietnice a štruktúry oka.
- Lekár bude pozorne sledovať vaše oči tým, že bude vykonávať mesačné očné vyšetrenia počas prvých 4 mesiacov liečby a potom každé 3 mesiace.
- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky abnormálneho videnia, lekár vám vykoná urgentné očné vyšetrenie.
- Okamžite informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek príznaky CSR vrátane rozmazaného videnia alebo zníženého periférneho (bočného) videnia, tmavej škvrny v centrálnom videní, skresleného centrálneho videnia, kde sa čiary javia krivé alebo ohnuté, predmety sa javia menšie alebo vzdialenejšie, ako v skutočnosti sú, farby sa javia rozmazané, cez zorné pole vám prechádzajú škvrny, záblesky svetla alebo máte pocit, akoby ste sa pozerali cez záclonu. Pozri aj časť 4 pod „Najdôležitejšie vedľajšie účinky“.
- Ak sa u vás počas liečby Balversou vyskytne CSR, lekár bude možno musieť vašu liečbu dočasne prerušiť. Ak príznaky neustúpia do 4 týždňov alebo sú veľmi závažné, vašu liečbu zastaví natrvalo.

Počas liečby Balversou máte pravidelne používať očné kvapky alebo gély na prevenciu a liečbu suchých očí.

Vysoké hladiny fosfátu v krvi (hyperfosfatémia)

Balversa môže spôsobiť zvýšenie hladín fosfátov (hyperfosfatémia) v krvi. Je to známy vedľajší účinok pri liečbe Balversou, ktorý sa zvyčajne vyskytuje v priebehu niekoľkých prvých týždňov od začatia liečby. To môže viesť k nahromadeniu minerálov, ako je vápnik, v mäkkých tkanivách, ku kožnej kalcinóze (nahromadenie vápnika v koži, ktoré spôsobuje tvrdé hrčky alebo uzlíky) a neuremickej kalcinóze (zriedkavé ochorenie kože, ktoré spôsobuje bolestivé kožné vredy v dôsledku nahromadenia vápnika v cievach).

- Lekár bude počas liečby sledovať vašu hladinu fosfátov v krvi. Môže vám odporučiť, aby ste obmedzili príjem potravín s vysokým obsahom fosfátov a vyhli sa užívaniu iných liekov, ktoré by mohli zvýšiť hladinu fosfátov.
- Počas užívania Balversy sa neodporúčajú výživové doplnky s vitamínom D, pretože to môže tiež prispieť k vysokej hladine fosfátov a vápnika.
- Ak sú hladiny fosfátov v krvi príliš vysoké, lekár vám môže odporučiť užívanie liekov na ich kontrolu.
- Ak sa u vás objavia vysoké hladiny fosfátov v krvi, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku Balversy alebo liečbu úplne ukončiť.

- Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás objavia nasledujúce príznaky, ktoré môžu byť prejavmi hyperfosfatémie:
 - bolestivé kožné lézie
 - svalové kŕče
 - necitlivosť alebo
 - mravčenie okolo úst.

Poruchy kože

Pri užívaní Balversy sa môže vyskytnúť svrbenie, suchá koža alebo začervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo nohách („syndróm ruka-noha“). Sledujte svoju pokožku a vyhýbajte sa zbytočnému vystavovaniu slnečnému žiareniu, nadmernému používaniu mydla a kúpaniu. Pravidelne používajte hydratačné prípravky a vyhýbajte sa parfumovaným výrobkom.

Fotosenzitivita

Pri užívaní Balversy môžete byť citlivejší na slnečné svetlo. To môže spôsobiť poškodenie pokožky. Pri trávení času vonku na slnku buďte opatrní a dodržiavajte preventívne opatrenia. Preventívne opatrenia môžu zahŕňať nosenie odevu, ktorý zakrýva pokožku, a používanie opaľovacieho krému na ochranu pred škodlivými slnečnými lúčmi.

Poruchy nechtov

Pri užívaní Balversy sa môže vyskytnúť oddeľovanie nechtov od lôžka, infikovaná koža okolo nechtov alebo zmena farby nechtov. Sledujte si nechty, či sa u vás neobjavia prejavy infekcie a vykonávajte preventívne ošetrovanie nechtov, ako je dobrá hygiena a používanie voľnopredajných prípravkov na spevnenie nechtov.

Poruchy sliznice

Pri užívaní Balversy sa môže vyskytnúť sucho v ústach a/alebo vredy v ústach. Počas užívania Balversy dodržiujte správnu ústnu hygienu a vyhýbajte sa koreným alebo kyslým jedlám.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospelávajúcich. Je to preto, že v tejto vekovej skupine nie sú žiadne skúsenosti s užívaním Balversy.

Iné lieky a Balversa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Užívanie Balversy s niektorými inými liekmi môže ovplyvniť účinok Balversy a môže spôsobiť vedľajšie účinky.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinnosť Balversy znížením množstva Balversy v krvi:

- karbamazepín (používaný na liečbu epilepsie)
- rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy)
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie)
- ľubovník bodkovaný (používaný na liečbu depresie)

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Balversy zvýšením množstva Balversy v krvi:

- flukonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- itrakonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- ketokonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- posakonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- vorikonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- mikonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- ceritinib (používaný na liečbu rakoviny pľúc)
- klaritromycín (používaný pri infekciách)
- telitromycín (používaný pri infekciách)
- elvitegravir (používaný na liečbu HIV)

- ritonavir (používaný na liečbu HIV)
- paritaprevir (používaný na liečbu hepatitídy)
- sakvinavir (používaný na liečbu HIV)
- nefazodón (používaný na liečbu depresie)
- nelfinavir (používaný na liečbu HIV)
- tipranavir (používaný na liečbu HIV)
- lopinavir (používaný na liečbu HIV)
- amiodarón (používaný na liečbu arytmií)
- piperín (používaný ako doplnok)

Balversa môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvýšením množstva týchto liekov v krvi. Medzi ne patria:

- midazolam (používaný na liečbu záchvatov)
- hormonálna antikoncepcia
- kolchicín (používaný na liečbu dny)
- digoxín (používaný na liečbu určitých arytmií alebo zlyhávania srdca)
- dabigatran (používaný na riedenie krvi)
- apixaban (používaný na riedenie krvi)

Balversa s jedlom

Neužívajte Balversu s grapefruitmi alebo sevillaškými pomarančmi (horké pomaranče) – to zahŕňa ich konzumáciu, pitie šťavy alebo užívanie doplnku, ktorý ich môže obsahovať. Je to preto, lebo to môže zvýšiť množstvo Balversy v krvi.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom **predtým**, ako začnete užívať tento liek.

Informácie pre ženy

- Gravidita
 - Balversa môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
 - Neužívajte Balversu počas tehotenstva, pokiaľ vám lekár nepovie inak.
 - Počas liečby Balversou a 1 mesiac po poslednej dávke Balversy nesmiete otehotnieť.
 - Ak otehotníte, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- Tehotenský test
 - Pred začatím liečby Balversou vás lekár požiada, aby ste si urobili tehotenský test.
- Antikoncepcia
 - Balversa môže znížiť účinnosť niektorých metód antikoncepcie. Porozprávajte sa so svojím lekárom o vhodnej antikoncepcii počas užívania Balversy. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 1 mesiac po liečbe Balversou používať vysoko účinnú antikoncepciu.
- Dojčenie
 - Počas liečby Balversou a 1 mesiac po poslednej dávke tohto lieku nedojčíte.

Informácie pre mužov

Muži musia používať účinnú antikoncepciu (kondóm) počas liečby Balversou a 1 mesiac po poslednej dávke. Takisto nesmiete počas liečby a 1 mesiac po poslednej dávke darovať ani uchovávať spermie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U pacientov užívajúcich Balversu boli hlásené problémy s očami. Ak máte problémy so zrakom, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, kým sa vám zrak nevráti do normálu.

Balversa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Balversu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo užívať

Lekár vám určí dávku i to, ako často máte tento liek užívať.

- Odporúčaná úvodná dávka Balversy je 8 mg užívaná cez ústa jedenkrát denne.
 - Možno budete musieť užívať jednu 5 mg tabletu a jednu 3 mg tabletu alebo dve 4 mg tablety, aby ste dostali túto dávku.

Približne po 2 týždňoch užívania Balversy vám lekár urobí krvný test. Toto slúži na kontrolu hladiny fosfátu v krvi.

- Na základe výsledku tohto krvného testu a podľa toho, či sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, vám môže lekár zvýšiť dávku na 9 mg denne.

Lekár môže rozhodnúť o znížení dávky aj v prípade, že sa u vás vyskytnú určité vedľajšie účinky, ako sú vredy v ústach, začervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť hlavne na rukách alebo nohách, oddelovanie nechtov od nechtového lôžka, vysoká hladina fosfátov v krvi.

Užívanie tohto lieku

- Tablety Balversy prehltajte celé.
- Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Snažte sa užívať tento liek každý deň v rovnakom čase. Pomôže vám to zapamätať si, že si ho máte vziať.
- Ak vraciate, neužívajte ďalšiu tabletu. Ďalšiu dávku užite nasledujúci deň v obvyklom čase.

Ak užijete viac Balversy, ako máte

Ak užijete príliš veľa Balversy, zavolajte svojmu lekárovi alebo choďte ihneď na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Ak zabudnete užiť Balversu

- Ak vynecháte dávku, užite ju čo najskôr v ten istý deň. Nasledujúci deň užite svoju pravidelnú dávku Balversy.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Balversu

Neprestávajte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najdôležitejšie vedľajšie účinky

Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Centrálna serózna retinopatia (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Nasledujúce príznaky môžu byť prejavmi CSR:

- rozmazané videnie alebo zhoršené periférne (bočné) videnie

- tmavá škvrna v centrálnom videní
- skreslené centrálné videnie, kde sa čiary javia krivé alebo ohnuté
- predmety sa javia menšie alebo vzdialenejšie, ako v skutočnosti sú
- farby sa javia rozmazané
- cez zorné pole vám prechádzajú škvrny, záblesky svetla alebo máte pocit, akoby ste sa pozerali cez záclonu

Hyperfosfatémia (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Nasledujúci príznak môže byť prejavom hyperfosfatémie:

- vysoká hladina fosfátu v krvi

Poruchy nechťov (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Nasledujúce príznaky môžu byť prejavom porúch nechťov:

- oddeľovanie nechťov od lôžka (onycholýza)
- infikovaná koža okolo nechťov (paronychia)
- zlá tvorba nechťov (porucha nechťov)
- zmena farby nechťov

Poruchy kože (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Nasledujúce príznaky môžu byť prejavmi porúch kože:

- sčervenanie, opuch, odlupovanie alebo citlivosť, najmä na rukách alebo nohách (syndróm „ruka-noha“)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- suchá koža

Poruchy sliznice (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Nasledujúce príznaky môžu byť prejavmi porúch sliznice:

- vredy v ústach (stomatitída)
- sucho v ústach

Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených prejavov „centrálnej seróznej retinopatie“, „hyperfosfatémie“, „porúch nechťov“, „porúch kože“ alebo „porúch sliznice“.

Lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Balversu, alebo vás pošle k špecialistovi, ak máte problémy s očami alebo zrakom.

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s nasledujúcou frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- znížená chuť do jedla
- zmena vnímania chuti, akoby jedlo malo kovovú, kyslú alebo horkú chuť (dysgeúzia)
- úbytok telesnej hmotnosti
- zápcha
- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- bolesti brucha
- suché oči
- pocit slabosti a veľkej únavy
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatriémia)
- zvýšená hladina „kreatinínu“ v krvi (zvýšený kreatinín)
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu „alanínaminotransferáza“ v krvi (zvýšená ALT)
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu „aspartátaminotransferáza“ v krvi (zvýšená AST)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- krvácanie z nosa (epistaxa)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolestivé nechty
- ryhovanie alebo lámanie nechtu alebo nechtov
- veľmi suchá koža
- popraskaná, zhrubnutá alebo šupinatá koža
- svrbenie alebo svrbivá kožná vyrážka (ekzém)
- abnormálny rast alebo vzhľad kože
- vyrážka
- suché alebo zapálené oči (konjunktivitída)
- vredy na prednej časti oka alebo zapálená predná časť oka („rohovka“)
- zakalená šošovka v oku (katarakta)
- červené a opuchnuté viečka
- vodnaté oči
- vysoká hladina vápnika v krvi
- nízka hladina fosfátu v krvi
- suchosť nosa
- poruchy trávenia (dyspepsia)
- náhle zníženie funkcie obličiek
- vysoká hladina hormónu „prištítnych teliesok“ (PTH) (hyperparatyreóza)
- zlyhanie obličiek (renálne zlyhanie)
- problémy s obličkami (porucha funkcie obličiek)
- poškodenie pečene (hepatálna cytolýza)
- abnormálna funkcia pečene
- vysoká hladina „bilirubínu“ v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie pod nechtom
- nepríjemný pocit v nechtoch alebo bolesť nechtov
- kožná reakcia
- stenčenie kože
- sčervenenie dlaní
- suchosť slizníc (vrátane nosa, úst, očí, vagíny)
- usadeniny vápnika v krvných cievach, ktoré môžu viesť k vzniku krvných zrazenín, vredov kože a závažných infekcií

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Balversu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Balversa obsahuje

- Liečivo je erdafitinib.
- Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3 mg, 4 mg alebo 5 mg erdafitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý (E572), manitol (E421), meglumín a mikrokryštalická celulóza (E460).
 - Filmový obal (Opadry amb II): glycerol monokaprylokaprát typu I, polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný, laurylsulfát sodný, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) (len pre 4 mg a 5 mg tablety), čierny oxid železitý (E172) (len pre 5 mg tablety).

Ako vyzerá Balversa a obsah balenia

Balversa 3 mg filmom obalené tablety sú žlté okrúhle bikonvexné tablety s vyrazeným označením „3“ na jednej strane a „EF“ na druhej strane.

Balversa 4 mg filmom obalené tablety sú oranžové okrúhle bikonvexné tablety s vyrazeným označením „4“ na jednej strane a „EF“ na druhej strane.

Balversa 5 mg filmom obalené tablety sú hnedé okrúhle bikonvexné tablety s vyrazeným označením „5“ na jednej strane a „EF“ na druhej strane.

Balversa filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaši odolnej proti otvoreniu deťmi. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fľaša:

Tablety sa dodávajú v plastovej fľaši s uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi. Jedna fľaša obsahuje 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet. Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

3 mg tableta:

- Jedna škatuľa s 56 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 56 tabletami.
- Jedna škatuľa s 84 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 84 tabletami.

4 mg tableta:

- Jedna škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 28 tabletami.
- Jedna škatuľa s 56 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 56 tabletami.

5 mg tableta:

- Jedna škatuľa s 28 filmom obalenými tabletami obsahuje jednu fľašu s 28 tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Cilag SpA

Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.