

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Balversa 3 mg filmsko obložene tablete
Balversa 4 mg filmsko obložene tablete
Balversa 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Balversa 3 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg erdafitiniba.

Balversa 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg erdafitiniba.

Balversa 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg erdafitiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

3-miligramske tablete

Rumena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 7,6 mm z vtisnjeno oznako "3" na eni strani in "EF" na drugi.

4-miligramske tablete

Oranžna okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,1 mm z vtisnjeno oznako "4" na eni strani in "EF" na drugi.

5-miligramske tablete

Rjava okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z vtisnjeno oznako "5" na eni strani in "EF" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Balversa je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom s prisotnimi dovzetnimi genskimi spremembami FGFR3, ki so že prejeli najmanj eno linijo zdravljenja z zaviralcem PD-1 ali PD-L1 v okviru zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Balversa mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Balversa mora zdravnik pridobiti potrditev prisotnosti ene ali več dovzetnih genskih sprememb FGFR3 (glejte poglavje 5.1) z uporabo *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka (IVD) z oznako CE in ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drugo validirano testno metodo.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Balversa je 8 mg peroralno enkrat na dan. S tem odmerkom je treba nadaljevati in v času med 14. in 21. dnevom po začetku zdravljenja izmeriti vrednosti fosfatov v serumu. Če so vrednosti fosfatov v serumu <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) in ne prihaja do toksičnih učinkov zdravila, je treba odmerek povečati na 9 mg enkrat na dan. Če so vrednosti fosfatov v serumu 9,0 mg/dL ali več, je treba odmerek prilagoditi v skladu s priporočili v preglednici 2. Po 21. dnevu odločitev za povečanje odmerka ne sme več temeljiti na vrednosti fosfatov v serumu.

Če kadar koli po zaužitju zdravila Balversa pride do bruhanja, je treba naslednji odmerek vzeti naslednji dan.

Trajanje zdravljenja

Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščen odmerek

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Balversa, ga lahko vzame takoj, ko je to mogoče. Naslednji dan je treba nadaljevati z običajnim dnevnim razporedom odmerjanja zdravila Balversa. Za nadomeščanje izpuščenega odmerka se ne sme jemati dodatnih tablet.

Zmanjševanje odmerka in obvladovanje neželenih učinkov

Za priporočila glede sheme zmanjševanja odmerka glejte preglednice 1 do 5.

Preglednica 1: Shema zmanjševanja odmerka zdravila Balversa

Odmerek	1. zmanjšanje odmerka	2. zmanjšanje odmerka	3. zmanjšanje odmerka	4. zmanjšanje odmerka	5. zmanjšanje odmerka
9 mg → (npr. tri 3-miligramske tablete)	8 mg (npr. dve 4-miligramski tableti)	6 mg (dve 3-miligramski tableti)	5 mg (ena 5-miligramska tableta)	4 mg (ena 4-miligramska tableta)	Ustavite zdravljenje.
8 mg → (npr. dve 4-miligramski tableti)	6 mg (dve 3-miligramski tableti)	5 mg (ena 5-miligramska tableta)	4 mg (ena 4-miligramska tableta)	Ustavite zdravljenje.	

Obvladovanje hiperfosfatemije

Hiperfosfatemija je pričakovan prehodni farmakodinamični učinek zaviralcev FGFR (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Koncentracije fosfatov je treba izmeriti pred prvim odmerkom in jih nato spremljati enkrat mesečno. V primeru zvišanih koncentracij fosfatov je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Balversa, upoštevati smernice za spreminjanje odmerka v preglednici 2. V primeru vztrajno zvišanih koncentracij fosfatov je treba po potrebi razmisliti o dodajanju fosfatnega vezalca, ki ne vsebuje kalcija (npr. sevelamerjev karbonat) (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Priporočene spremembe odmerka na osnovi koncentracij fosfatov v serumu pri uporabi zdravila Balversa po povečanju odmerka

Koncentracija fosfatov v serumu	Prilagajanje odmerkov zdravila Balversa
Pri koncentracijah $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l) omejite vnos fosfatov na 600-800 mg/dan.	
<6,99 mg/dl	Nadaljujte s trenutnim odmerkom zdravila Balversa.

($<2,24$ mmol/l)	
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa. Začnite z dodajanjem fosfatnih vezalcev s hrano, dokler koncentracija fosfatov ne doseže vrednosti $<7,00$ mg/dl. Odmerek je treba zmanjšati, kadar je koncentracija fosfatov v serumu dolgotrajno zvišana na vrednosti $\geq 7,00$ mg/dl v obdobju 2 mesecev ali ob prisotnosti drugih neželenih učinkov ali dodatnih elektrolitskih motenj, povezanih z dolgotrajno hiperfosfatemijo.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa, dokler se koncentracija fosfatov v serumu ne vrne na vrednosti $<7,00$ mg/dl (priporočljivo je tedensko spremljanje). Začnite z dodajanjem fosfatnih vezalcev s hrano, dokler se koncentracija fosfatov v serumu ne vrne na vrednosti $<7,00$ mg/dl. Zdravljenje ponovno začnite z enakim odmerkom (glejte preglednico 1). Odmerek je treba zmanjšati, kadar je koncentracija fosfatov v serumu dolgotrajno zvišana na vrednosti $\geq 9,00$ mg/dl v obdobju 1 meseca ali ob prisotnosti drugih neželenih učinkov ali dodatnih elektrolitskih motenj, povezanih z dolgotrajno hiperfosfatemijo.
$>10,00$ mg/dl ($>3,20$ mmol/l)	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa, dokler se koncentracija fosfatov v serumu ne vrne na vrednosti $<7,00$ mg/dl (priporočljivo je tedensko spremljanje). Zdravljenje ponovno začnite s prvim zmanjšanim odmerkom (glejte preglednico 1). Če vrednosti fosfatov v serumu $\geq 10,00$ mg/dl vztrajajo >2 tedna, je treba zdravilo Balversa bolniku dokončno ukiniti. Simptome ustrezno obravnavajte in zdravite, kot je klinično potrebno (glejte poglavje 4.4).
Pomembno poslabšanje ledvične funkcije od izhodiščne ali hipokalcemija stopnje 3 zaradi hiperfosfatemije	Zdravilo Balversa dokončno ukinite. Stanje ustrezno obravnavajte in zdravite, kot je klinično potrebno.

Zdravljenje očesnih bolezni

Odmerjanje zdravila Balversa je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisanov preglednici 3.

Preglednica 3: Smernice za zdravljenje očesnih bolezni pri uporabi zdravila Balversa

Stopnja izraženosti	Prilagajanje odmerjanja zdravila Balversa
Stopnja 1 brez simptomov ali blagi simptomi; samo klinična ali diagnostična opažanja ali nenormalen rezultat testa z Amslerjevo mrežo	Bolnika napotite na oftalmološki pregled. Če oftalmološkega pregleda ni možno opraviti v 7 dneh, prekinite odmerjanje zdravila Balversa, dokler oftalmološki pregled ni opravljen. Če pri oftalmološkem pregledu ni znakov toksičnih učinkov na oči, nadaljujte z enakim odmerkom zdravila Balversa. Če pri oftalmološkem pregledu ugotovijo keratitis ali nenormalnosti mrežnice (npr. CSR ^a), prekinite odmerjanje zdravila Balversa do umiritve. Če težave minejo v 4 tednih po oftalmološkem pregledu, ponovno začnite z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši. Po ponovni uvedbi zdravila Balversa bolnika spremljajte glede ponovitve težav enkrat na 1-2 tedna v prvem mesecu in nato glede na klinične potrebe. Če se težave ne ponovijo, razmislite o ponovnem zvečanju odmerka.
Stopnja 2 zmerni simptomi; omejujejo izvajanje starosti primernih instrumentalnih vsakodnevnih opravil	Takoj prekinite odmerjanje zdravila Balversa in bolnika napotite na oftalmološki pregled. Če ni znakov toksičnih učinkov na oči, ponovno začnite zdravljenje z erdafitinibom z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši, dokler težave ne minejo. Če težave minejo (popolna umiritev ali stabilizacija in odsotnost simptomov) v 4 tednih po oftalmološkem pregledu, ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Balversa z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši. Po ponovni uvedbi zdravila Balversa bolnika spremljajte glede ponovitve težav enkrat na 1-2 tedna v prvem mesecu in nato glede na klinične potrebe.
Stopnja 3 hudi ali klinično pomembni simptomi, ki pa ne pomenijo neposredne nevarnosti za vid; omejujejo vsakodnevna opravila v okviru skrbi zase	Takoj prekinite odmerjanje zdravila Balversa in bolnika napotite na oftalmološki pregled. Če težave minejo (popolna umiritev ali stabilizacija in odsotnost simptomov) v 4 tednih, lahko z odmerjanjem zdravila Balversa ponovno začnete z odmerkom, ki je za 2 odmerni ravni manjši. Po ponovni uvedbi zdravila Balversa bolnika spremljajte glede ponovitve težav enkrat na 1-2 tedna v prvem mesecu in nato glede na klinične potrebe. Če se težave ponovijo, razmislite o dokončni ukinitvi zdravila Balversa.
Stopnja 4 zapleti, ki ogrožajo vid; slepota (20/200 ali manj)	Zdravilo Balversa bolniku dokončno ukinite. Bolnika spremljajte do popolne umiritve ali stabilizacije simptomov.

^a CSR: centralna serozna retinopatija, glejte poglavje 4.4

Spremembe na nohtih, koži in sluznicah

Pri uporabi zdravila Balversa so opazili spremembe na nohtih, koži in sluznicah. Zdravljenje z zdravilom Balversa je treba prekiniti ali spremeniti glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v preglednici 4.

Preglednica 4: Priporočene spremembe odmerka v primeru neželenih učinkov na nohtih, koži in sluznicah pri uporabi zdravila Balversa

Izraženost neželenega učinka	Balversa
<i>Spremembe na nohtih</i>	<i>Prilagajanje odmerjanja zdravila Balversa</i>
Stopnja 1	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa v enakem odmerku.
Stopnja 2	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa in v 1-2 tednih ponovno ocenite stanje. Če gre za prvo pojavljanje in se spremembe umirijo do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja v 2 tednih, ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom. Če se spremembe ponavljajo ali potrebujejo za umiritev do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja >2 tedna, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši.
Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa in v 1-2 tednih ponovno ocenite stanje. Ko se spremembe umirijo do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši.
Stopnja 4	Zdravilo Balversa bolniku dokončno ukinite.
<i>Suha koža in toksični učinki na koži</i>	
Stopnja 1	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa z enakim odmerkom.
Stopnja 2	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa z enakim odmerkom.
Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa (za največ 28 dni) in enkrat tedensko ocenjujte klinično sliko. Ko se spremembe umirijo do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši.
Stopnja 4	Zdravilo Balversa bolniku dokončno ukinite.
<i>Stomatitis</i>	
Stopnja 1	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa z enakim odmerkom.
Stopnja 2	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa, če ima bolnik sočasno še kakšen drug neželeni učinek erdafitiniba stopnje 2. Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa, če bolnik že več kot en teden prejema simptomatsko zdravljenje. Če zdravljenje z zdravilom Balversa prekinete, v 1-2 tednih ponovno ocenite stanje. Če gre za prvo pojavljanje toksičnosti in se spremembe umirijo do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja v 2 tednih, ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom. Če se spremembe ponavljajo ali potrebujejo za umiritev do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja >2 tedna, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši.
Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa in v 1-2 tednih ponovno ocenite klinično sliko. Ko se spremembe umirijo do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmerno raven manjši.
Stopnja 4	Zdravilo Balversa bolniku dokončno ukinite.

<i>Suha usta</i>	
Stopnja 1	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa v enakem odmerku.
Stopnja 2	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Balversa v enakem odmerku.
Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa (za največ 28 dni) in enkrat tedensko ocenjujte klinično sliko. Ko se spremembe umirijo do stopnje ≤ 1 ali do izhodiščnega stanja, ponovno začnite zdravljenje z odmerkom, ki je za eno odmernostno raven manjši.

Preglednica 5: Priporočene spremembe odmerka v primeru drugih neželenih učinkov pri uporabi zdravila Balversa

Drugi neželeni učinki^a	
Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Balversa, dokler se toksičnost ne umiri do stopnje 1 ali do izhodiščnega stanja, nato lahko ponovno začnete z odmerjanjem zdravila Balversa z odmerkom, ki je za eno odmernostno raven manjši.
Stopnja 4	Zdravilo Balversa bolniku dokončno ukinite.

^a Prilagajanje odmerka glede na stopnje na osnovi dokumenta Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAEv5.0)

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatki o uporabi zdravila Balversa pri bolnikih s hudo okvaro ledvic niso na voljo. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). O uporabi zdravila Balversa pri bolnikih s hudo okvaro jeter je na voljo malo podatkov. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših bolnikih niso potrebne posebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2).

Podatkov o uporabi pri bolnikih, starejših od 85 let, je malo.

Pediatrična populacija

Erdafitinib ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje urotelijskega karcinoma.

Način uporabe

Zdravilo Balversa je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba zaužiti cele skupaj s hrano ali brez nje, in sicer vsak dan ob približno isti uri.

V času jemanja zdravila Balversa se je treba izogibati uživanju grenivk in grenkih pomaranč zaradi močnega zaviranja CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očesne bolezni

Pred uvedbo zdravila mora bolnik opraviti izhodiščni oftalmološki pregled, ki naj vključuje test z Amslerjevo mrežo, fundoskopijo, pregled ostrine vida in, če je na voljo, optično koherentno tomografijo (OCT).

Zdravilo Balversa lahko povzroča očesne bolezni, kar vključuje centralno serozno retinopatijo (CSR) (skupen izraz za odstop pigmentnega epitelijske mrežnice, s kratico RPED - retinal pigment epithelial detachment, ki povzroča izpad vidnega polja) (glejte poglavji 4.7 in 4.8). Skupna incidenca centralne serozne retinopatije je bila pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let (33,3%), višja kot pri bolnikih, ki so bili stari < 65 let (28,8%). O dogodkih RPED so pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let (6,3%), poročali pogostejše kot pri tistih, ki so bili stari < 65 let (2,1%). Skrbno klinično spremljanje je priporočeno pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, ter pri bolnikih, ki imajo klinično pomembne očesne bolezni, kot so bolezni mrežnice, kar med drugim vključuje centralno serozno retinopatijo, degeneracijo makule/mrežnice, diabetično retinopatijo in predhoden odstop mrežnice (glejte poglavje 4.8).

V času zdravljenja z zdravilom Balversa so se simptomi suhih oči razvili pri 16,7% bolnikov, pri 0,3% bolnikov do stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.8). Vsi bolniki bi morali za zaščito pred suhostjo oči profilaktično ali za zdravljenje suhosti oči prejeti očesne demulcente (na primer umetne solze, hidratantne ali vlažilne gele ali mazila za oči) in jih nanašati najmanj vsaki dve uri tekom dneva v času budnosti. Hudo suhost oči zaradi zdravljenja naj obravnava oftalmolog.

V prvih 4 mesecih zdravljenja je treba oftalmološke preglede, vključno s testom z Amslerjevo mrežo, opravljati enkrat na mesec in nato vsake 3 mesece oziroma urgentno kadar koli v primeru prisotnih simptomov v povezavi z vidom (glejte poglavje 4.2). V primeru kakršnih koli nepravilnosti je treba upoštevati smernice za obvladovanje očesnih bolezni v preglednici 3. Oftalmološki pregled mora vključevati pregled ostrine vida, pregled s špransko svetilko, fundoskopijo in optično koherentno tomografijo. Bolniki, ki so ponovno začeli prejemati zdravilo Balversa po očesnem neželenem dogodku, potrebujejo skrbno spremljanje, ki vključuje klinične oftalmološke preglede.

V primeru CRS je treba začasno prekiniti odmerjanje zdravila Balversa in ga dokončno ukiniti, če težave ne izzvenijo v 4 tednih ali če gre za 4. stopnjo izraženosti. V primeru očesnih neželenih učinkov je treba upoštevati smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2, Obvladovanje očesnih bolezni).

Hiperfosfatemija

Zdravilo Balversa lahko povzroči hiperfosfatemijo. Dolgotrajna hiperfosfatemija lahko vodi v mineralizacijo mehkih tkiv, kalcinozo kože, neuremično kalcifikacijo, hipokalcemijo, anemijo, sekundarni hiperparatiroidizem, mišične krče, epileptične napade, podaljšanje intervala QT in aritmije. O hiperfosfatemiji so poročali v zgodnjem poteku zdravljenja z zdravilom Balversa, pri čemer je do dogodkov stopnje 1-2 večinoma prihajalo v prvih 3-4 mesecih in do dogodkov stopnje 3 v prvem mesecu.

Bolnika je treba spremljati glede hiperfosfatemije ves čas zdravljenja. Omejiti je treba vnos fosfatov s hrano (600-800 mg na dan) in se izogibati sočasni uporabi snovi, ki bi lahko zvišale koncentracijo fosfatov v serumu na $\geq 5,5$ mg/dl (glejte poglavje 4.2). Za bolnike, ki prejemajo erdafitinib, dodajanje vitamina D ni priporočljivo, ker bi to lahko dodatno zvišalo koncentracije fosfatov in kalcija v serumu.

Če vrednost fosfatov v serumu presega 7,0 mg/dl, velja razmisliti o dodajanju peroralnega fosfatnega vezalca, dokler se koncentracija fosfatov v serumu ne vrne na vrednosti $< 7,0$ mg/dl. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi, zmanjšanju ali dokončni ukinitvi odmerjanja zdravila Balversa glede na trajanje in izraženost hiperfosfatemije v skladu s priporočili v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT

Previdnost je potrebna pri odmerjanju zdravila Balversa skupaj z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, ibutilid), makrolidni antibiotiki, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors, npr. citalopram, escitalopram), metadon, moksifloksacin in antipsihotiki (npr. haloperidol in tioridazin).

Hipofosfatemija

V času zdravljenja z zdravilom Balversa lahko pride do hipofosfatemije. Vrednosti fosfatov v serumu je treba spremljati med zdravljenjem z erdafitinibom in v času premorov med zdravljenjem. Če se vrednost fosfatov v serumu zniža pod mejo normalnih vrednosti, je treba prenehati z uporabo zdravil za zniževanje vrednosti fosfatov in z omejevanjem vnosa fosfatov s hrano (če so bili ti ukrepi uvedeni). Klinična slika hude hipofosfatemije lahko vključuje zmedenost, epileptične napade, fokalne nevrološke znake, srčno popuščanje, dihalno odpoved, šibkost mišic, rabdomiolizo in hemolitično anemijo. Za prilagajanje odmerkov glejte poglavje 4.2. Do hipofosfatemije stopnje 3-4 je prišlo pri 1,0% bolnikov.

Bolezni nohtov

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko zelo pogosto pride do bolezni nohtov, vključno z oniholizo, spremembo barve nohta in paronihijo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnih učinkov na nohte. Bolnikom je treba svetovati preventivne ukrepe, kot so dobre higienske navade, po potrebi uporabo sredstva za krepitev nohtov, ki ga bolnik dobi brez zdravniškega recepta, in opazovanje glede znakov okužbe. Zdravljenje z zdravilom Balversa je treba prekiniti ali spremeniti glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v preglednici 4.

Bolezni kože

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko zelo pogosto pride do kožnih sprememb, vključno s suho kožo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES - palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), alopecijo in pruritusom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati in jim zagotoviti podporno oskrbo, kot je izogibanje nepotrebnemu izpostavljanju soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Bolniki naj redno uporabljati vlažilne pripravke in se izogibajo parfumiranim izdelkom. Odmerjanje zdravila Balversa je treba prekiniti ali prilagoditi glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v preglednici 4.

Fotosenzitivnostne reakcije

Zaradi možnega tveganja za fototoksične reakcije pri zdravljenju z zdravilom Balversa je treba biti previden pri izpostavljanju soncu in nositi zaščitna oblačila in/ali uporabljati zaščitno kremo.

Spremembe na sluznicah

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko zelo pogosto pride do stomatitisa in suhosti ust (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če pride do poslabšanja simptomov. Bolnike je treba spremljati in jim zagotoviti podporno oskrbo, kot so dobra ustna higiena, po potrebi izpiranje ustne votline z raztopino sode bikarbone 3 do 4-krat na dan in izogibanje začinjeni in/ali kisli hrani. Zdravljenje z zdravilom Balversa je treba prekiniti ali spremeniti glede na toksično delovanje erdafitiniba, kot je opisano v preglednici 4.

Laboratorijski testi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Balversa, so poročali o zvišanih vrednostih kreatinina, hiponatriemiji, zvišanih vrednostih aminotransferaz in anemiji (glejte poglavje 4.8). Za spremljanje teh sprememb je treba v času zdravljenja z zdravilom Balversa redno pregledovati celotno krvno sliko in biokemijske parametre v serumu.

Reprodukтивna in razvojna toksičnost

Glede na mehanizem delovanja in po podatkih študij vpliva na razmnoževanje pri živalih je erdafitinib embriotoksičen in teratogen (glejte poglavje 5.3). Nosečnice je treba opozoriti na možno tveganje, ki ga zdravilo predstavlja za plod. Bolnice v rodni dobi je treba opozoriti, naj uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijo pred začetkom in v času zdravljenja ter še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.6). Bolnikom moškega spola je treba naročiti, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo (npr. kondom) in naj ne darujejo ali shranjujejo sperme v času zdravljenja in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa (glejte poglavje 4.6).

Pri ženskah v rodni dobi je pred uvedbo zdravila Balversa priporočljivo izvesti test nosečnosti z visoko občutljivo metodo.

Kombinacija z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP2C9 ali CYP3A4

Pri sočasni uporabi zdravila Balversa in zmernih zaviralcev CYP2C9 ali močnih zaviralcev CYP3A4 je treba prilagoditi odmerjanje (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila Balversa in močnih induktorjev CYP3A4, ni priporočljiva. Pri sočasni uporabi zdravila Balversa z zmernimi induktorji CYP3A4 je treba prilagoditi odmerjanje (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija s hormonskimi kontraceptivi

Sočasno odmerjanje zdravila Balversa lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Bolnicam, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, je treba svetovati, naj v času zdravljenja in do konca 1. meseca po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa uporabljajo druga kontracepcijska sredstva, na katera induktorji encimov ne vplivajo (npr. nehormonski maternični vložek), ali dodatne nehormonske metode kontracepcije (npr. kondom) (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Balversa

Zmerni zaviralci CYP2C9 ali močni zaviralci CYP3A4

Sočasno odmerjanje z zmernimi zaviralci CYP2C9 ali močnimi zaviralci CYP3A4 poveča izpostavljenost erdafitinibu in lahko poveča toksičnost zdravila. Pri sočasnem odmerjanju s flukonazolom, zmernim zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4, je bilo v primerjavi s samostojnim odmerjanjem erdafitiniba razmerje povprečne C_{max} erdafitiniba 121% (90-odstotni interval zaupanja (IZ): 99,9; 147) in razmerje povprečne AUC_{∞} 148% (90-odstotni IZ: 120; 182). Pri sočasnem odmerjanju z itakonazolom, močnim zaviralcem CYP3A4 in zaviralcem P-glikoproteina (P-gp), je bilo v primerjavi s samostojnim odmerjanjem erdafitiniba razmerje povprečne C_{max} erdafitiniba 105% (90-odstotni IZ: 86,7; 127) in razmerje povprečne AUC_{∞} 134% (90-odstotni IZ: 109; 164). Razmisliti je treba o uporabi drugih učinkovin, ki nimajo zaviralnega potenciala ali imajo šibak potencial zaviranja encimov. Pri sočasnem odmerjanju zdravila Balversa z zmernimi zaviralci CYP2C9 ali močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klaritromicin, telitromicin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sakvinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amjodaron, piperin) je treba odmerek zdravila Balversa zmanjšati za eno odmerno raven na osnovi bolnikovega prenašanja (glejte poglavje 4.2). V primeru prekinitve zdravljenja z zmernim zaviralcem CYP2C9 oziroma močnim zaviralcem CYP3A4 je mogoče odmerke zdravila Balversa prilagoditi glede na to, kako jih bolnik prenaša (glejte poglavje 4.4).

V času jemanja zdravila Balversa se je treba izogibati uživanju grenivk in grenkih pomaranč zaradi močnega zaviranja CYP3A4 (glejte poglavje 4.2).

Močni ali zmerni induktorji CYP3A4

Sočasno odmerjanje s karbamazepinom, močnim induktorjem CYP3A4 in šibkim induktorjem CYP2C9, povzroča zmanjšano izpostavljenost erdafitinibu. Pri sočasnem odmerjanju s karbamazepinom je bilo v primerjavi s samostojnim odmerjanjem erdafitiniba razmerje povprečne C_{max} erdafitiniba 65,4% (90-odstotni IZ: 60,8; 70,5) in razmerje povprečne AUC_{∞} 37,7% (90-odstotni IZ: 35,4; 40,2). Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju zdravila Balversa z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka). V primeru sočasnega odmerjanja zdravila Balversa z močnim

induktorjem CYP3A4 (kot so dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagoliks, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, peksidartinib, fenobarbital, primidon, repotrekatinib, rifabutin, sotorasib, telotristat etil) je treba odmerek previdno zvišati za 1 do 2 mg in ga postopno prilagajati enkrat na dva do tri tedne na osnovi kliničnega spremljanja glede neželenih učinkov, pri tem se ne sme preseči odmerka 9 mg. V primeru prekinitve zdravljenja z zmernim induktorjem CYP3A4 je mogoče odmerke zdravila Balversa prilagoditi glede na to, kako jih bolnik prenaša (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vpliv zdravila Balversa na druga zdravila

Substrati poglavitnih izoencimov CYP (vključno s hormonskimi kontraceptivi)

Pri sočasnem odmerjanju z erdafitinibom je bilo v primerjavi s samostojnim odmerjanjem midazolama (občutljivega substrata CYP3A4) razmerje povprečne C_{max} midazolama 86,3% (90-odstotni IZ: 73,5; 101) in razmerje povprečne AUC_{∞} 82,1% (90-odstotni IZ: 70,8; 95,2). Erdafitinib nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko midazolama. Ni pa mogoče izključiti možnosti, da po odmerjanju zdravila Balversa samostojno ali sočasno z drugimi induktorji CYP3A4 pride do indukcije CYP3A4, ki lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

Bolnicam, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, je treba svetovati, naj v času zdravljenja in do konca 1. meseca po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa uporabljajo druga kontracepcijska sredstva, na katera induktorji encimov ne vplivajo, (npr. nehormonski maternični vložek) ali dodatne nehormonske metode kontracepcije (npr. kondom) (glejte poglavje 4.4).

Substrati P-glikoproteina (P-gp)

Erdafitinib je zaviralec P-gp. Sočasno odmerjanje zdravila Balversa s substrati P-gp lahko poveča njihovo sistemsko izpostavljenost. Za zmanjševanje možnosti za interakcije je treba peroralne substrate P-gp z ozkim terapevtskim oknom (kot so kolhicin, digoksin, dabigatran in apiksaban) zaužiti najmanj 6 ur pred zaužitjem erdafitiniba oziroma 6 ur po njem.

Substrati organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2 - Organic Cation Transporter 2)

Pri sočasnem odmerjanju z erdafitinibom je bilo v primerjavi s samostojnim odmerjanjem metformina (občutljivega substrata OCT2) razmerje povprečne C_{max} metformina 109% (90-odstotni IZ: 90,3; 131) in razmerje povprečne AUC_{∞} 114% (90-odstotni IZ: 93,2; 139). Erdafitinib nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko metformina.

Zdravila, ki lahko vplivajo na koncentracijo fosfatov v serumu

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Balversa, se je treba do meritve koncentracije fosfatov v serumu med 14. in 21. dnem po začetku zdravljenja izogibati uporabi zdravil, ki lahko vplivajo na koncentracijo fosfatov v serumu, da ne bi to vplivalo na odločitev o povečanju odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Glede na mehanizem delovanja in podatkih študij vpliva na razmnoževanje pri živalih lahko erdafitinib škoduje plodu, če ga prejemajo nosečnice. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo visoko učinkovito kontracepcijo pred začetkom in v času zdravljenja ter še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa. Bolnikom moškega spola je treba naročiti, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo (npr. kondom) in naj ne darujejo ali shranjujejo sperme v času zdravljenja in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa.

Sočasno odmerjanje zdravila Balversa lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Bolnicam, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, je treba svetovati, naj v času zdravljenja in do konca 1. meseca po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa uporabljajo druga kontracepcijska sredstva, na katera induktorji encimov ne vplivajo (npr. nehormonski maternični vložek), ali dodatne nehormonske metode kontracepcije (npr. kondom) (glejte poglavje 4.5).

Test nosečnosti

Pri ženskah v rodni dobi je pred uvedbo zdravila Balversa priporočljivo izvesti test nosečnosti z visoko občutljivo metodo.

Nosečnost

Podatki o uporabi erdafitiniba pri nosečnicah niso na voljo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Glede na mehanizem delovanja erdafitiniba in podatkih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih nosečnice ne smejo uporabljati zdravila Balversa, razen če je zaradi kliničnega stanja bolnice zdravljenje z erdafitinibom nujno potrebno.

V primeru uporabe zdravila Balversa v nosečnosti ali če bolnica zanosi v času zdravljenja z zdravilom Balversa, jo je treba seznanimi z možnimi nevarnostmi za plod ter ji predstaviti klinične in terapevtske možnosti. Bolnicam je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika, če zanosijo ali domnevajo, da so zanosile, v času zdravljenja z zdravilom Balversa in še 1 mesec po zaključku zdravljenja.

Dojenje

Podatki o prisotnosti erdafitiniba v materinem mleku ali o učinkih erdafitiniba na dojenega otroka ali na nastajanje mleka niso na voljo.

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z zdravilom Balversa in v prvem mesecu po prejemu zadnjega odmerka tega zdravila je treba z dojenjem prekiniti.

Plodnost

Podatki o vplivu erdafitiniba na plodnost pri človeku niso na voljo. Namenskih študij o vplivu erdafitiniba na plodnost pri živalih niso izvajali (glejte poglavje 5.3). Na podlagi predhodne ocene plodnosti v splošnih študijah na živalih (glejte poglavje 5.3) in farmakologije erdafitiniba ni mogoče izključiti možnosti zmanjšane plodnosti pri moških in ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Balversa ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi zaviralcev FGFR in zdravljenju z zdravilom Balversa so opazili pojavljanje očesnih bolezni, kot sta centralna serozna retinopatija ali keratitis. Če se pri bolnikih pojavijo z zdravljenjem povezani simptomi, ki vplivajo na vid, je priporočljivo, da ne vozijo in ne uporabljajo strojev, dokler se učinek ne umiri (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili hiperfosfatemija (78,5%), driska (55,5%), stomatitis (52,8%), suha usta (39,9%), zmanjšan apetit (31,7%), suha koža (28,0%), centralna serozna retinopatija (28,0%), anemija (28,2%), obstipacija (27,3%), disgevizija (26,3%), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES) (25,5%), alopecija (23,2%), astenija (23,0%), zvišana koncentracija alanin aminotransferaze (21,7%), oniholiza (21,7%), utrujenost (20,3%), navzea (18,6%), izguba telesne mase (18,4%), zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze (18,0%), suhost oči (16,7%), sprememba barve nohtov (15,9%), bruhanje (13,8%), zvišana koncentracija kreatinina v krvi (13,8%), hiponatriemija (13,4%), paronihija (12,5%), distrofija nohtov (11,9%), onihomadeza (11,5%), epistaksa (10,6%), bolezni nohtov (10,2%) in bolečine v trebuhu (10,0%).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali več so bili stomatitis (10,6%), hiponatriemija (8,8%), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (7,9%), oniholiza (4,8%), driska (4,0%), hiperfosfatemija (2,9%), zmanjšan apetit (2,5%) in distrofija nohtov (2,5%). O povezanih neželenih dogodkih po začetku zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse events) stopnje 3 ali 4 (47,6% v primerjavi s 43,5%) in o povezanih resnih neželenih dogodkih so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (14,6% v primerjavi z 10,5%).

Do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšati odmerek, je prišlo pri 59,7% bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšati odmerek, so bili stomatitis (15,4%), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (9,6%), oniholiza (7,3%) in hiperfosfatemija (5,2%).

Do neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo potrebno prekiniti odmerjanje, je prišlo pri 19,4% bolnikov. Najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih je bilo potrebno prekiniti odmerjanje, sta bila odstop pigmentnega epitelijske mrežnice (1,7%) in stomatitis (1,5%).

Seznam neželenih učinkov

Varnostni profil temelji na združenih podatkih 479 bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki so prejeli zdravljenje Balversa v okviru kliničnih študij.

Bolniki so prejeli zdravljenje Balversa peroralno z začetnim odmerkom 8/9 mg enkrat na dan.

Mediana trajanja zdravljenja je bila 4,8 meseca (od 0,1 do 43,4 meseca).

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj v preglednici 6 po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni endokrinega sistema	pogosti	hiperparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hiperfosfatemija, hiponatriemija, zmanjšan apetit
	pogosti	hiperkalcemija, hipofosfatemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	disgevizija
Očesne bolezni	zelo pogosti	centralna serozna retinopatija ^a , suhost oči
	pogosti	ulcerativni keratitis, keratitis, konjunktivitis, kseroftalmija, katarakta, blefaritis, povečano solzenje
Žilne bolezni	občasni	kalcifikacija žilja
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	epistaksa
	pogosti	suhost nosne sluznice
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, stomatitis, suha usta, obstipacija, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu
	pogosti	dispepsija
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	paronihija, oniholiza, onihomadeza, distrofija nohtov, bolezni nohtov, sprememba barve nohtov, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, alopecija, suha koža
	pogosti	onihalgija, onihoklazija (počen noht), brazde na nohtih, kožne razpoke, srbenje, luščenje kože, suha koža, hiperkeratoza, kožna lezija, ekcem, izpuščaj
	občasni	krvavitev nohtne posteljice, neprijeten občutek v predelu nohta, atrofija kože, palmarni eritem, toksično delovanje na kožo
Bolezni sečil	pogosti	akutna okvara ledvic, okvara ledvic, ledvična odpoved
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	jetrna citoliza, nenormalna jetrna funkcija, hiperbilirubinemija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija, utrujenost
	občasni	suhost sluznic
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
Preiskave	zelo pogosti	izguba telesne mase, zvišana koncentracija kreatinina v krvi, zvišana koncentracija

		alanin aminotransferaze, zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze
--	--	--

- ^a Centralna serozna retinopatija vključuje odstop mrežnice, odstop steklovine, edem mrežnice, retinopatijo, horioretinopatijo, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, odstop makularnega dela pigmentnega epitelija mrežnice, odstop rumene pege, serozni odstop mrežnice, prisotnost subretinalne tekočine, zadebelitev mrežnice, horioretinitis, serozno retinopatijo, makulopatijo, horoidalni izliv, zamegljen vid, okvaro vida in zmanjšano vidno ostrino.
- ^b Stomatitis vključuje razjede v ustni votlini.

Opis izbranih neželenih učinkov

Centralna serozna retinopatija (CSR)

O neželenih učinkih CSR so poročali pri 31,5% bolnikov z mediano časa do prvega pojava za dogodek katerekoli stopnje 51 dni (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše poročani neželeni dogodki so bili zamegljen vid, horioretinopatija, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, zmanjšana vidna ostrina, okvara vida, odstop mrežnice, retinopatija in prisotnost subretinalne tekočine. O CSR stopnje 3 ali 4 so poročali pri 2,7% bolnikov. Dogodki centralne serozne retinopatije so večinoma nastopili v prvih 90 dneh zdravljenja. Ob presečnem datumu za zbiranje podatkov je c CSR izzvenela pri 43,0% bolnikov. Od bolnikov s CSR jih je 11,3% začasno prekinilo zdravljenje, 14,6% jih je zmanjšalo odmerke. 3,3% bolnikom so dokončno ukinili zdravljenje z zdravilom Balversa, in sicer zaradi odstopa pigmentnega epitelija mrežnice (1,7%), horioretinopatije (0,6%), zmanjšane ostrine vida (0,6%), makulopatije (0,4%), zamegljenega vida (0,2%), okvare vida (0,2%), odstopa mrežnice (0,2%) ali prisotnosti subretinalne tekočine (0,2%).

Druge očesne bolezni

O drugih očesnih boleznih (razen centralne serozne retinopatije) so poročali pri 36,3% bolnikov. Najpogostejše poročana neželena dogodka sta bila suhost oči (16,7%), konjunktivitis (9,8%) in povečano solzenje (9,2%). Od bolnikov z očesnimi dogodki jih je 4,8% zmanjšalo odmerke, 6,7% pa jih je začasno prekinilo zdravljenje. 1,3% bolnikov je prenehalo uporabljati erdafitinib zaradi očesnih bolezni. Mediana časa do prvega pojava očesne bolezni je bila 53 dni (glejte poglavje 4.4).

Bolezni nohtov

O boleznih nohtov so poročali pri 62,6% bolnikov. Najpogostejše poročani neželeni dogodki so vključevali oniholizo (21,7%), spremembo barve nohtov (15,9%), paronihijo (12,5%), distrofijo nohtov (11,9%) in onihomadezo (11,5%). Incidenca bolezni nohtov se je povečala po prvem mesecu izpostavljenosti zdravilu. Mediana časa do nastopa bolezni nohtov katerekoli stopnje je bila 63 dni.

Bolezni kože

O boleznih kože so poročali pri 54,5% bolnikov. Najpogostejše poročana neželena dogodka sta bila suha koža (28%) in sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (25,5%). Mediana časa do nastopa bolezni kože katerekoli stopnje je bila 47 dni.

Bolezni prebavil

O boleznih prebavil so poročali pri 83,9% bolnikov. Najpogostejše poročani neželeni dogodki so bili driska (55,5%), stomatitis (52,8%) in suha usta (39,9%). Mediana časa do nastopa bolezni prebavil katerekoli stopnje je bila 15 dni.

Hiperfosfatemija in mineralizacija mehkih tkiv

Erdafitinib lahko povzroči hiperfosfatemijo. Zvišanje koncentracije fosfatov je pričakovan in prehodni farmakodinamični učinek (glejte poglavje 5.1). O hiperfosfatemiji kot neželenem učinku so poročali pri 78,5% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Balversa. O hiperfosfatemiji so poročali v zgodnjem poteku zdravljenja z erdafitinibom, pri čemer je do dogodkov stopnje 1-2 večinoma prihajalo v prvih 3-4 mesecih in do dogodkov stopnje 3 v prvem mesecu. Mediana časa do nastopa hiperfosfatemije katerekoli stopnje je bila 16 dni. Kalcifikacijo žilja so opazili pri 0,2% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Balversa (glejte poglavje 4.2). Hiperkalcemijo in hiperparatiroidizem so opazili pri 6,1% oziroma 2,9% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Balversa (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Hipofosfatemija

Erdafitinib lahko povzroči hipofosfatemijo. Hipofosfatemija se je pojavila pri 5,6% bolnikov. Pri 1,0% bolnikov so bile reakcije hipofosfatemije stopnje 3-4. Mediana časa do nastopa stopnje 3 je bila

140 dni. Nobeden od dogodkov ni bil resen, zaradi njega ni bilo treba prekiniti zdravljenja ali zmanjšati odmerka. Do prekinitve odmerjanja je prišlo pri 0,2% bolnikov.

Nenormalni laboratorijski izvidi

Nenormalne laboratorijske izvide (razen hiperfosfatemije, ki je opisana posebej) je imelo 53,4% bolnikov. Najpogosteje poročani patološki laboratorijski izvidi so bili anemija (28,2% (135 bolnikov); mediana časa do nastopa je bila 44 dni; 38,5% (52/135) jih je izzvenelo), zvišana koncentracija alanin aminotransferaze (21,7% (104 bolniki); mediana časa do nastopa je bila 41 dni; 75% (78/104) jih je izzvenelo), zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze (18% (86 bolnikov); mediana časa do nastopa je bila 37 dni; 73,3% (63/86) jih je izzvenelo), zvišana koncentracija kreatinina v krvi (14,2% (68 bolnikov); mediana časa do nastopa je bila 57 dni; 44,1% (30/68) jih je izzvenelo) in hiponatriemija (13,4% (64 bolnikov); mediana časa do nastopa je bila 55 dni; 51,6% (33/64) jih je izzvenelo).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot za preveliko odmerjanje zdravila Balversa ni znan. V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti odmerjanje zdravila Balversa in uvesti splošne podporne ukrepe, dokler klinični učinki toksičnosti ne oslabijo ali izzvenijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein-kinaze, oznaka ATC: L01EN01

Mehanizem delovanja

Erdaftinib je zaviralec vseh različic FGFR tirozin kinaznega receptorja za fibroblastni rastni dejavnik (fibroblast growth factor receptor) (pan-FGFR inhibitor).

Farmakodinamični učinki

Koncentracije fosfatov v serumu

Erdaftinib zvišuje koncentracije fosfatov v serumu, kar je sekundarni učinek zaviranja FGFR (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Balversa so ocenjevali pri bolnikih kohorte 1 v študiji BLC3001, ki je bila randomizirana odprta multicentrična študija faze 3 za oceno celokupnega preživetja (OS - overall survival) pri uporabi erdaftiniba v primerjavi s kemoterapijo (docetaksel ali vinflunin) pri bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) urotelijskim karcinomom s prisotnimi izbranimi spremembami FGFR, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni po 1 ali 2 predhodnih režimih zdravljenja, od katerih vsaj eden vključuje zaviralec receptorja programirane smrti 1 (PD-1 - programmed death receptor-1) ali liganda receptorja programirane smrti 1 (PD-L1 - programmed death receptor ligand) (s skupnim izrazom zaviralec PD-1/PD-L1), ki so ga prejeli v okviru zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega karcinoma. Za bolnike, ki so prejeli neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo ali imunoterapijo in pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni v 12 mesecih od zadnjega odmerka, je veljalo, da so prejeli sistemsko zdravljenje za zdravljenje metastaz. V študijo niso vključili

bolnikov z nenadzorovano srčnožilno boleznijo v predhodnih 3 mesecih, bolnikov s podaljšanjem intervala QTc stopnje 2 ali več (≥ 481 ms), bolnikov s počasnejšim celjenjem ran in bolnikov s centralno serozno retinopatijo ali odstopom pigmentnega epitelija mrežnice katerekoli stopnje. Glavni izsledki o učinkovitosti temeljijo na podatkih 266 bolnikov, ki so predhodno prejeli zdravljenje z zaviralci PD-1/PD-L1 in so bili randomizirani na prejemanje erdafitiniba (8 mg z individualiziranim povečanjem odmerka na 9 mg, če je imel bolnik koncentracijo fosfatov v serumu $< 9,0$ mg/dl in ni imel izražene toksičnosti zdravila) ali na prejemanje kemoterapije (docetaksel 75 mg/m² enkrat na 3 tedne ali vinflunin 320 mg/m² enkrat na 3 tedne).

Za študijo primerni bolniki so morali imeti prisotno najmanj eno od naslednjih fuzij FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3 ali FGFR3-BAIAP2L1 ali eno od naslednjih genskih mutacij FGFR3: R248C, S249C, G370C ali Y373C. Molekularno primernost so ugotavljali na osnovi centralnih (74,6%) ali lokalnih (25,4%) izvidov preiskav FGFR. V centralnem laboratoriju so v tumorskih vzorcih iskali genske spremembe FGFR s testom Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit. Lokalno testiranje historičnih vzorcev tumorja in krvi so izvajali s testi sekvenciranja naslednje generacije (–NGS - next generation sequencing). Pri majhnem številu bolnikov, ki so bili vključeni na osnovi lokalnega testiranja in so imeli na voljo vzorce tumorja za potrditveno testiranje, so pri uporabi centralnega testiranja ugotavljali 75,6-odstotno ujemanje.

V študijski kohorti je imelo 99,2% bolnikov prisotno gensko spremembo FGFR (2 bolnika nista imela spremembe FGFR, 80,8% bolnikov je imelo mutacijo FGFR3, 16,5% bolnikov je imelo fuzijo FGFR3 in 1,9% bolnikov je imelo tako mutacijo FGFR3 kot fuzijo). V tej študijski kohorti pri nobenem bolniku niso zaznali spremembe FGFR2. Tumor s prisotnimi dovzetnimi genskimi spremembami FGFR3 je opredeljen kot tumor z najmanj eno od naslednjih fuzij FGFR: FGFR3-TACC3 ali FGFR3-BAIAP2L1 oziroma z eno od naslednjih genskih mutacij FGFR3: R248C, S249C, G370C ali Y373C. Vsi bolniki v študijski kohorti s spremembami FGFR so imeli prisotno najmanj eno spremembo FGFR3. Najpogostejše prisotna (46,6%) sprememba je bila FGFR3-S249C, naslednji po pogostnosti sta bili fuzija FGFR3-Y373C (16,9%) in fuzija FGFR3-TACC3 (9,8%).

Demografske lastnosti so bile enakomerno porazdeljene med študijskima skupinama z erdafitinibom oziroma s kemoterapijo. Mediana starost bolnikov pri presejalnem obisku za celotno študijo je bila 67 let (od 32 do 86 let). Večina bolnikov je bila stara 65 let ali več: 19,9% 65 do 69 let; 19,9% 70 do 74 let; 21,1% 75 let ali več. Večina bolnikov je bila moškega spola (71,4%), belcev (54,1%) in iz Evrope (60,9%).

Vsi bolniki so imeli prehodnocelični karcinom, pri čemer je imel majhen odstotek bolnikov (5,3%) prisotno komponento druge histološke različice v manjšem deležu ($< 50\%$ celote). Primarni tumor je bil pri 33,5% bolnikov lociran v zgornjem, pri 66,5% bolnikov v spodnjem delu urinarnega trakta. Bolniki so imeli izhodiščno oceno ECOG 0 (42,9%), 1 (47,7%) ali 2 (9,4%).

Vsi bolniki so predhodno prejeli najmanj eno linijo zdravljenja proti raku, ki je moralo vključevati zaviralec PD-1/PD-L1. Med zaviralci PD-1/PD-L1, ki so jih bolniki najbolj pogosto prejeli, so bili pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) in atezolizumab (19,5%). Predhodno zdravljenje s kemoterapijo ni bilo obvezno, vendar so bolniki večinoma (89,1%) predhodno prejeli najmanj eno linijo kemoterapije. Skoraj vsi bolniki so prejeli kemoterapijo s platino (89,7% v skupini z erdafitinibom in 85,4% v skupini s kemoterapijo): najpogostejše je šlo za cisplatin (55,9% v skupini z erdafitinibom in 45,4% v skupini s kemoterapijo), naslednji po pogostnosti je bil karboplatin (27,2% v skupini z erdafitinibom in 31,5% v skupini s kemoterapijo).

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Oceno radiografskega odziva so raziskovalci izvajali na osnovi kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih verzija 1.1 (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1) do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti, odstopa bolnika od privolitve v sodelovanje, odločitve raziskovalca, da bolniku prekine zdravljenje, ali zaključka študije, glede na to, kaj od navedenega se je zgodilo prej. Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival), stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate) in trajanje odziva (DOR - duration of response) so bili vključeni kot sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti.

Pri zdravljenju z erdafitinibom se je pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so prejeli erdafitinib, pri čemer je erdafitinib omogočil daljše celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo (mediano celokupno preživetje 12,1 meseca v primerjavi s 7,8 meseca) (glejte preglednico 7).

Rezultati učinkovitosti so navedeni v preglednici 7.

Preglednica 7: Pregled rezultatov učinkovitosti za kohorto 1 v študiji BLC3001

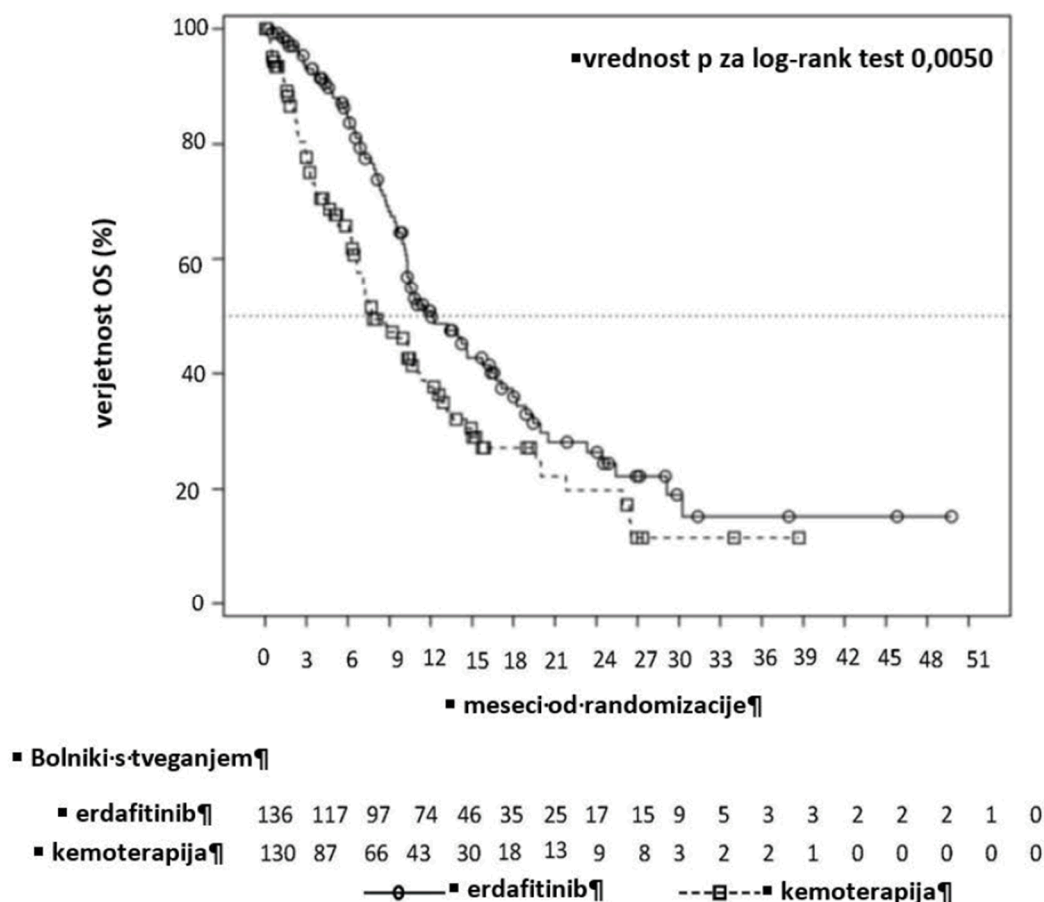
	erdafitinib (N=136)	kemoterapija (N=130)
Celokupno preživetje (OS)		
število dogodkov (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
razmerje ogroženosti (hazard ratio – HR) (95-odstotni IZ)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
vrednost P	0,0050	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število dogodkov (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
razmerje ogroženosti (HR) (95-odstotni IZ)	0,58 (0,41; 0,82)	
vrednost p	0,0002	
Stopnja objektivnega odziva (ORR), potrjen odziv^b		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Trajanje odziva (DoR), po raziskovalčevi oceni, potrjeno		
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Vse navedene vrednosti P so dvostranske.

^a navedeni so ponovljeni intervali zaupanja.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja za obe študijski skupini sta prikazani na sliki 1.

Slika 1. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja – nestratificirana analiza (študija BLC3001, kohorta 1)



Starejši bolniki

V klinični študiji z zdravilom Balversa je bilo 60,9% bolnikov starih 65 let ali več (39,8% je bilo starih od 65 do manj kot 75 let, 21,1% bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več). Med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki v celoti niso opazali razlik glede učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z erdafitinibom za vse podskupine pediatrične populacije z urotelijskim karcinomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enkratnem odmerku in po prejemanju ponavljajočih odmerkov enkrat na dan se je izpostavljenost erdafitinibu (najvišja izmerjena koncentracija v plazmi [C_{max}] in površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa [AUC]) povečevala sorazmerno z velikostjo odmerka v razponu odmerkov od 0,5 do 12 mg. Pri bolnikih z rakom se je stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavilo po 2 tednih odmerjanja enkrat na dan, povprečje razmerja kopičenja je bilo 4. Pri bolnikih z rakom je po odmerjanju 8 mg enkrat na dan, kar je priporočeni začetni odmerek, v stanju dinamičnega ravnovesja znašala povprečna C_{max} 1399 ng/ml (koeficient variacije [CV%]) 50,8%), povprečna AUC_{τ} 29 268 ng.h/ml (CV% 59,9%) in povprečna minimalna izmerjena koncentracija v plazmi C_{min} 936 ng/ml (CV% 64,9%). Pri odmerjanju enkrat na dan je bilo dnevno nihanje koncentracije erdafitiniba v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja majhno, s povprečnim razmerjem med najvišjo in najnižjo koncentracijo 1,47 (CV% 23%).

Absorpcija

Po odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka je bila pri zdravih prostovoljcih mediana časa za doseganje najvišje koncentracije v plazmi (t_{max}) 2,5 ure (od 2 do 6 ur); odmerek se pri peroralni uporabi skoraj v celoti absorbira.

Vpliv hrane

Pri odmerjanju erdafitiniba zdravim prostovoljcem bodisi na tešče ali skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob ni prišlo do klinično pomembnih razlik v C_{max} in AUC. Po odmerjanju erdafitiniba skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je povprečna AUC_{∞} zmanjšala za 6%, povprečna C_{max} pa znižala za 14%. Mediani čas, ki je potreben za doseganje C_{max} , (t_{max}) se je pri odmerjanju skupaj s hrano podaljšal za 1,5 ure (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri bolnikih z rakom je bil povprečni navidezni volumen porazdelitve erdafitiniba 0,411 l/kg. Erdafitinib se v 99,7% veže na humane plazemske beljakovine, prednostno na $\alpha 1$ kisli glikoprotein.

Biotransformacija

Poglavitni način izločanja erdafitiniba je presnova. Erdafitinib se pri ljudeh presnavlja predvsem z encimi CYP2C9 in CYP3A4, tako da nastane glavni O-demetilirani presnovek. Po ocenah encimi CYP2C9 in CYP3A4 prispevajo k 39% oziroma 20% celotnega očistka erdafitiniba. Nespremenjeni erdafitinib je bil poglavitna z zdravilom povezana spojina v plazmi, presnovkov pa v krvnem obtoku niso našli.

Izločanje

Pri bolnikih z rakom je bila povprečna vrednost navideznega očistka (CL/F) erdafitiniba 0,362 l/h. Pri bolnikih z rakom je povprečni efektivni razpolovni čas erdafitiniba znašal 58,9 ure.

Pri zdravih prostovoljcih so do 16. dne po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega [^{14}C]-erdafitiniba 69% odmerka prestregli v blatu (14-21% v obliki nespremenjenega erdafitiniba), 19% pa v urinu (13% obliki nespremenjenega erdafitiniba).

Posebne skupine bolnikov

Pri posebnih skupinah bolnikov na osnovi starosti (21-92 let), spola, rase (belci, Latinoameričani ali Azijci), telesne mase (36-166 kg), blage ali zmerne okvare ledvic oziroma blage ali zmerne okvare jeter niso opažali klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki erdafitiniba.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih niso preučevali farmakokinetike erdafitiniba.

Okvara ledvic

Med osebami z normalno ledvično funkcijo (absolutna hitrost glomerulne filtracije po metodi iz študije spreminjanja diete pri bolezni ledvic - GFR-MDRD [absolute glomerular filtration rate modification of diet in renal disease] ≥ 90 ml/min) in osebami z blago (absolutna GFR-MDRD 60 do 89 ml/min) oziroma zmerno okvaro ledvic (absolutna GFR-MDRD 30 do 59 ml/min) niso opažali klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki erdafitiniba na osnovi populacijske farmakokinetične analize. Za osebe s hudo okvaro ledvic (absolutna GFR-MDRD manj kot 30 ml/min) ali z ledvično okvaro, zaradi katere je potrebno dializno zdravljenje, ni na voljo informacij zaradi majhnega števila farmakokinetičnih podatkov ($n=7$, 0,8%).

Okvara jeter

Farmakokinetiko erdafitiniba so ocenjevali pri preiskovancih z že prej prisotno blago ($n=8$) ali zmerno ($n=8$) okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih preiskovancih z normalno jetrno funkcijo ($n=8$). AUC_{∞} celotne učinkovine je pri bolnikih z blago okvaro jeter znašala 82% in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 61% v primerjavi z AUC_{∞} pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. C_{max} celotne učinkovine je pri bolnikih z blago okvaro jeter znašala 83% in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 74% v primerjavi s C_{max} pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. AUC_{∞} proste učinkovine je pri bolnikih z blago okvaro jeter znašala 95% in pri bolnikih z zmerno

okvaro jeter 88% v primerjavi z AUC_{∞} pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. C_{max} proste učinkovine je pri bolnikih z blago okvaro jeter znašala 96% in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 105% v primerjavi s C_{max} pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. Pri primerjavi farmakokinetike erdafitiniba bolnikov z blago (Child-Pugh razreda A) ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) s farmakokinetiko pri osebah z normalno jetrno funkcijo niso opazili klinično pomembnih razlik. Farmakokinetika erdafitiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni znana zaradi omejenega obsega podatkov.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Vpliv zaviralcev P-gp na erdafitinib

Erdafitinib je substrat P-gp. Zaviralci P-gp predvidoma ne vplivajo na farmakokinetiko erdafitiniba v klinično pomembnem obsegu.

Vpliv sredstev, ki zmanjšujejo kislost želodčnega soka, na erdafitinib

Erdafitinib ima ustrezno topnost v območju pH od 1 do 7,4. Sredstva, ki zmanjšujejo kislost želodčnega soka (npr. antacidi, antagonisti histaminskih receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke) predvidoma ne vplivajo na biološko uporabnost erdafitiniba.

Vpliv sevelamera na erdafitinib

Pri bolnikih, ki so jemali sevelamer, niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki erdafitiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih

Glavni toksikološki rezultati po ponavljajočih odmerkih erdafitiniba tako pri podganah kot pri psih so povezani s farmakološko aktivnostjo erdafitiniba kot ireverzibilnega zaviralca FGFR in vključujejo zvišane vrednosti anorganskih fosfatov in kalcija v plazmi, ektopično mineralizacijo v raznih organih in tkivih in lezije v kosteh in hrustancu pri izpostavljenosti erdafitinibu, ki je manjša kot pri ljudeh pri priporočenem kliničnem odmerjanju. Pri podganah so opazili atrofijo roženice (stanjšanje epitelijske roženice), pri podganah in psih atrofijo solznih žlez, spremembe na dlaki in krempljih ter spremembe zobovja po 3 mesecih dajanja zdravila. Pri podganah in psih so pri izpostavljenostih, ki so bile manjše kot pri ljudeh pri vseh raziskovanih odmerkih, opazili motnje homeostaze fosfatov.

Mineralizacije mehkih tkiv (razen mineralizacije aorte pri psih) in hondroidna displazija pri podganah in psih ter atrofija mlečne žleze pri podganah so ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja brez zdravila delno ali v celoti izzvenele.

Erdafitinib je intrinzični zaviralec hERG (human ether-à-go-go-related gene) s proaritmično sposobnostjo, ki se kaže s podaljšano repolarizacijo (korigiran interval QT) po intravenskem odmerjanju anesteziranim psom in budram ter po peroralnem odmerjanju psom pri zavesti. Raven brez učinka predstavlja varnostno mejo 2,4-kratnika klinično najvišje koncentracije proste učinkovine v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max} , u) pri odmerjanju 9 mg enkrat na dan.

Kancerogenost in mutagenost

Na živalih niso izvajali dolgotrajnih študij za oceno kancerogenega potenciala erdafitiniba. Erdafitinib ni bil opredeljen kot genotoksičen pri ocenjevanju s standardno serijo testov genotoksičnosti v skladu z dobro laboratorijsko prakso (GLP).

Reprodukтивna toksičnost

Erdafitinib je deloval teratogeno in embriotoksično na podgane pri izpostavljenosti, ki je bila manjša kot pri ljudeh. Toksičnost za plod se je kazala kot okvare stopal sprednjih in zadnjih okončin ter malformacije nekaterih večjih krvnih žil, kot je aorta (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Plodnost

Z erdafitinibom niso izvedli posebnih študij plodnosti na živalih, vendar je v 3-mesečni študiji splošne toksičnosti erdafitinib kazal učinke na reproduktivne organe samic (nekroza rumenega telesca) pri podganah pri izpostavljenosti, ki se približuje AUC pri bolnikih pri največjem priporočenem odmerjanju 9 mg enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Balversa 3 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

premrežen natrijev karmeloizat
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
meglumin
mikrokristalna celuloza (E460)

Filmska obloga (Opadry amb II)

glicerol monokaprilokaprat tipa I
polivinilalkohol – delno hidroliziran
natrijev lavrilsulfat
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Balversa 4 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

premrežen natrijev karmeloizat
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
meglumin
mikrokristalna celuloza (E460)

Filmska obloga (Opadry amb II)

glicerol monokaprilokaprat tipa I
polivinilalkohol – delno hidroliziran
natrijev lavrilsulfat
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Balversa 5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

premrežen natrijev karmeloizat
magnezijev stearat (E572)
manitol (E421)
meglumin
mikrokristalna celuloza (E460)

Filmska obloga (Opadry amb II)

glicerol monokaprilokaprat tipa I
polivinilalkohol – delno hidroliziran
natrijev lavrilsulfat
smukec

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Plastenke

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE - high-density polyethylene) z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko in indukcijsko zataljeno folijo. Ena škatla vsebuje eno plastenko z 28, 56 ali 84 filmsko obloženimi tabletami.

3-miligramska tableta:

- Ena škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko s 56 tabletami.
- Ena škatla s 84 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko s 84 tabletami.

4-miligramska tableta:

- Ena škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko z 28 tabletami.
- Ena škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko s 56 tabletami.

5-miligramska tableta:

- Ena škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko z 28 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 3 mg (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Balversa 3 mg filmsko obložene tablete
erdafitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg erdafitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba. Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1841/003 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/24/1841/004 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

balversa 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 3 mg****1. IME ZDRAVILA**

Balversa 3 mg filmsko obložene tablete
erdafitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 3 mg erdafitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 tablet

84 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba. Tableto pogoltnite celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1841/003 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/24/1841/004 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 4 mg (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Balversa 4 mg filmsko obložene tablete
erdafitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg erdafitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba. Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1841/008 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/24/1841/009 56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

balversa 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 4 mg****1. IME ZDRAVILA**

Balversa 4 mg filmsko obložene tablete
erdafitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 4 mg erdafitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 tablet

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba. Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1841/008 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/24/1841/009 56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 5 mg (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Balversa 5 mg filmsko obložene tablete
erdafitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg erdafitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba. Tableto pogoltnite celo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1841/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

balversa 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Balversa 5 mg filmsko obložene tablete
erdafitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg erdafitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba. Tableto pogoltnite celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1841/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Balversa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Balversa
3. Kako jemati zdravilo Balversa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Balversa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Balversa in za kaj ga uporabljamo

Balversa je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino erdafitinib. Spada v skupino zdravil z imenom 'zaviralci tirozin kinaze'.

Zdravilo Balversa se uporablja pri odraslih za zdravljenje urotelijskega karcinoma (raka sečnega mehurja in urinarnega trakta), ki je lokalno napredoval (se vrašča v okolno tkivo) in je neoperabilen (kar pomeni, da ga ni mogoče odstraniti s kirurškim posegom) ali metastatski (kar pomeni, da se je razširil na druge dele telesa).

Zdravilo se uporablja v primeru, da rak izpolnjuje naslednja dva pogoja:

- prisotnost sprememb v genu za receptor za fibroblastni rastni dejavnik 3, angl. fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) in
- poslabšanje bolezni po zdravljenju, ki ga imenujemo imunoterapija.

Zdravilo Balversa se sme uporabiti samo v primeru, da so v rakavih celicah prisotne spremembe v genu *FGFR3*. Pred začetkom zdravljenja boste pri zdravniku opravili testiranje, ki pokaže, ali so take spremembe prisotne pri vas, da se prepričamo, ali je to zdravilo primerno za vas.

Učinkovina v zdravilu Balversa, erdafitinib, deluje tako, da zavira beljakovine v telesu, ki jih imenujemo FGFR tirozin kinaze. S tem pomaga upočasniti ali ustaviti razmnoževanje rakavih celic, ki imajo nenormalne receptorje FGFR3 zaradi prisotnih sprememb v genu *FGFR3*.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Balversa

Ne jemljite zdravila Balversa

- če ste alergični na erdafitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Balversa se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate v krvi zvišano vrednost fosfatov,
- težave z očmi ali vidom,
- ste noseči
- ali ste ženska, ki lahko zanosi.

Težave z očmi (vidom)

Zdravilo Balversa povečuje tveganje za centralno serozno retinopatijo (CSR, to je bolezen, pri kateri se pod makulo (rumena pega, osrednji del mrežnice na zadnjem delu očesa) nabira tekočina in jo dviguje od podlage, kar povzroča zamegljen in popačen vid). Tveganje za razvoj centralne serozne retinopatije je večje pri ljudeh, ki so stari 65 let ali več.

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Balversa boste opravili obsežen pregled oči, vključno s testi za preverjanje vida, mrežnice in zgradbe očesa.
- Zdravnik bo pozorno spremljal stanje vaših oči, in sicer vam bo v prvih 4 mesecih pregledal oči enkrat na mesec, kasneje pa vsake 3 mesece.
- Če boste imeli simptome motenj vida, vam bo zdravnik opravil urgentni pregled oči.
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od simptomov centralne serozne retinopatije, kar vključuje zamegljen vid ali zmanjšan periferni (obrobni) vid, temno pego v centralnem vidu, popačen centralni vid, pri katerem so črte videti zvite ali popačene, predmeti se zdijo manjši ali bolj oddaljeni, kot so v resnici, barve se zdijo obledеле ali se v vidnem polju pojavljajo plavajoče lise ali pike ali pa zaznavate bliskanje svetlobe ali imate občutek, da gledate skozi zaveso. Glejte tudi poglavje 4 pod naslovom 'Najpomembnejši neželeni učinki'.
- Če v času zdravljenja z zdravilom Balversa pride do centralne serozne retinopatije, vam bo zdravnik morda moral začasno prekiniti zdravljenje. Če se simptomi ne umirijo v 4 tednih ali so zelo hudi, vam bo zdravilo dokončno ukinil.

V času zdravljenja z zdravilom Balversa bi morali redno uporabljati očesne kapljice ali očesni gel za preprečevanje ali zdravljenje suhosti oči.

Zvišana raven fosfatov v krvi (hiperfosfatemija)

Zdravilo Balversa lahko povzroči zvišanje ravni fosfatov v krvi (hiperfosfatemijo). To je poznan neželeni učinek zdravila Balversa, ki se običajno pojavi v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja. To lahko povzroči kopičenje mineralov, kot je kalcij, v mehkih tkivih, kalcinozo kože (nalaganje kalcija v koži v obliki zatrdlin in vozličev) in neuremično kalcinozo (redko kožno bolezen z bolečimi kožnimi razjedami zaradi nalaganja kalcija v krvnih žilah).

- Zdravnik bo v času zdravljenja spremljal ravni fosfatov v vaši krvi. Morda vam bo naročil, da omejite vnos živil, ki vsebujejo veliko fosfatov, in da ne jemljete drugih zdravil, ki bi lahko zvišala ravni fosfatov.
- V času uporabe zdravila Balversa ni priporočljivo jemati dodatkov vitamina D, saj tudi ti lahko prispevajo k visokim vrednostim fosfatov in kalcija.
- Če se ravni fosfatov v krvi preveč zvišajo, vam lahko zdravnik svetuje jemanje zdravila, ki pomaga uravnati ravni fosfatov.
- Če pride do zvišanja ravni fosfatov v krvi, vam bo zdravnik morda moral spremeniti odmerke zdravila Balversa ali povsem prekiniti zdravljenje.
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite naslednje simptome, ki lahko pomenijo, da gre za hiperfosfatemijo:
 - boleče kožne spremembe

- mišični krči
- omrtničenost ali
- mravljinčenje okoli ust.

Bolezni kože

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko pride do srbenja, suhosti ali rdečine, otekline, luščenja ali občutljivosti kože, zlasti na dlaneh in stopalih ('sindrom roka-noga', angl. 'hand-foot syndrome').

Kožo opazujte in se izogibajte nepotrebnemu izpostavljanju soncu ter pretirani uporabi mila in kopanja. Redno uporabljajte vlažilne pripravke in se izogibajte parfumiranim izdelkom.

Fotosenzitivnost (povečana občutljivost kože na sončno svetlobo)

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko postanete pretirano občutljivi na sončno svetlobo, kar lahko povzroči poškodbe kože. Pri preživljanju časa zunaj na soncu morate paziti in poskrbeti za zaščito. Previdnostni ukrepi lahko vključujejo nošenje oblačil, ki pokrivajo kožo, in uporabo zaščitne kreme za zaščito pred škodljivimi sončnimi žarki.

Bolezni nohtov

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko pride do odstopanja nohta od nohtne posteljice, okužbe kože okrog nohta ali spremembe barve nohtov. Nohte morate pregledovati glede morebitnih znakov okužbe in poskrbeti za preventivne ukrepe, kot so dobre higienske navade in uporaba sredstva za krepitev nohtov, ki ga dobite brez zdravniškega recepta.

Spremembe na sluznicah

Pri zdravljenju z zdravilom Balversa lahko pride suhosti ust ali razjed v ustni votlini. V času, ko jemljete zdravilo Balversa, morate skrbeti za dobro ustno higieno in se izogibati začinjeni ali kisli hrani.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ni namenjeno zdravljenju otrok in mladostnikov, saj v tej starostni skupini izkušnje z uporabo zdravila Balversa niso na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Balversa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Jemanje zdravila Balversa skupaj z nekaterimi drugimi zdravili lahko vpliva na delovanje zdravila Balversa in povzroča neželene učinke.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Balversa, ker zmanjšujejo količino zdravila Balversa v krvi:

- karbamazepin (za zdravljenje epilepsije)
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze)
- fenitoin (za zdravljenje epilepsije)
- šentjanževka (za zdravljenje depresije)

Naslednja zdravila lahko povečajo nevarnost za neželene učinke zdravila Balversa, ker povečujejo količino zdravila Balversa v krvi:

- flukonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- itrakonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- ketokonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- posakonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- vorikonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- mikonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
- ceritinib (za zdravljenje pljučnega raka)
- klaritromicin (za zdravljenje okužb)
- telitromicin (za zdravljenje okužb)
- elvitegravir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- ritonavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)

- paritaprevir (za zdravljenje hepatitisa)
- sakvinavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- nefazodon (za zdravljenje depresije)
- nelfinavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- tipranavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- lopinavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- amjodaron (za zdravljenje motenj srčnega ritma)
- piperin (prehransko dopolnilo)

Zdravilo Balversa lahko poveča tveganje za neželene učinke nekaterih drugih zdravil, ker povečuje količino teh zdravil v krvi. Med temi zdravili so:

- midazolam (za zdravljenje epileptičnih napadov)
- hormonski kontraceptivi
- kolhicin (za zdravljenje protina)
- digoksin (za zdravljenje določenih motenj srčnega ritma ali popuščanja srca)
- dabigatran (proti strjevanju krvi)
- apiksaban (proti strjevanju krvi)

Zdravilo Balversa skupaj s hrano

Zdravila Balversa ne uživajte skupaj z grenivkami ali grenkimi pomarančami, kar pomeni, da ne smete uživati teh sadežev, piti soka iz njih ali jemati prehranskih dopolnil, ki jih vsebujejo. To je pomembno zato, ker grenivke in grenke pomaranče lahko povečajo količino zdravila Balversa v krvi.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, **preden** vzamete to zdravilo.

Informacije za ženske

- Nosečnost
 - Zdravilo Balversa lahko škoduje nerojenemu otroku.
 - Zdravila Balversa ne smete jemati v času nosečnosti, razen če vam to naroči zdravnik.
 - V času zdravljenja in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka zdravila Balversa ne smete zanositi.
 - Če zanosite, takoj obvestite zdravnika.
- Nosečnostni test
 - Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Balversa vas bo zdravnik napotil na nosečnostni test.
- Kontracepcija
 - Zdravilo Balversa lahko zmanjša učinkovitost nekaterih metod kontracepcije. Z zdravnikom se pogovorite o ustreznih ukrepih za preprečevanje zanositve v času jemanja zdravila Balversa. Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo pred začetkom in v času zdravljenja ter vsaj še 1 mesec po zaključku zdravljenja z zdravilom Balversa.
- Dojenje
 - V času zdravljenja z zdravilom Balversa in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka tega zdravila ne smete dojiti.

Informacije za moške

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (kondom) v času zdravljenja z zdravilom Balversa in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku. Poleg tega ne smete darovati ali shranjevati sperme v času zdravljenja in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Balversa, so poročali o težavah z vidom. Če imate težave z vidom, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev, dokler se vaš vid ne vrne v normalno stanje.

Zdravilo Balversa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Balversa

Pri jemanju tega zdravila vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila je treba jemati

Zdravnik bo presodil, kolikšen odmerek in kako pogosto morate jemati to zdravilo.

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Balversa je 8 mg enkrat na dan z zaužitjem.
 - Jemati boste morali po eno 5-miligramsko in eno 3-miligramsko tableto ali pa boste jemali po dve 4-miligramski tableti, da boste prejeli navedeni odmerek.

Po približno 2 tednih jemanja zdravila Balversa vas bo zdravnik napotil na krvno preiskavo za določanje ravni fosfatov v krvi.

- Na osnovi izvida te krvne preiskave in glede na to, ali imate neželene učinke ali ne, vam zdravnik lahko poveča odmerek na 9 mg na dan.

Zdravnik se lahko odloči tudi za zmanjšanje odmerka v primeru določenih neželenih učinkov, kot so razjede v ustni votlini, rdečina, oteklina, luščenje ali občutljivost kože, zlasti na dlaneh in stopalih, odstopanje nohta od nohtne posteljice ali zvišane ravni fosfatov v krvi.

Jemanje zdravila

- Tablete zdravila Balversa morate pogoltniti cele.
- Zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.
- Zdravilo poskušajte jemati vsak dan ob istem času. Tako se boste lažje spomnili, da morate vzeti zdravilo.
- Če bruhate, ne vzemite še ene tablete. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Balversa, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Balversa, takoj pokličite zdravnika ali pojdite na urgentno enoto najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Balversa

- Če ste izpustili odmerek, ga vzemite čimprej še isti dan. Naslednji dan vzemite običajni odmerek zdravila Balversa.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Balversa

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpomembnejši neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov:

Centralna serozna retinopatija (**zelo pogosta**: lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Naslednji simptomi lahko pomenijo, da gre za centralno serozno retinopatijo:

- zamegljen vid ali zmanjšan periferni (obrobni) vid
- temna pega v centralnem vidu
- popačen centralni vid, pri katerem so črte videti zvite ali popačene
- predmeti se zdijo manjši ali bolj oddaljeni, kot so v resnici
- barve se zdijo obledele
- v vidnem polju se pojavljajo plavajoče lise ali pike ali pa zaznavate bliskanje svetlobe ali imate občutek, da gledate skozi zaveso.

Hiperfosfatemija (**zelo pogosta**: lahko se pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Naslednji simptomi lahko pomenijo, da gre za hiperfosfatemijo:

- zvišana vrednost fosfatov v krvi

Bolezni nohtov (**zelo pogoste**: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Naslednji simptomi lahko pomenijo, da gre za katero od bolezni nohtov:

- odstopanje nohta od nohtne posteljice (oniholiza)
- okužba kože okrog nohta (paronihija)
- slabo izražanje nohta (bolezen nohta)
- obarvani nohti (sprememba barve nohtov)

Bolezni kože (**zelo pogoste**: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Naslednji simptomi lahko pomenijo, da gre za katero od bolezni kože:

- rdečina, oteklina, luščenje ali občutljivost kože, zlasti na dlaneh in stopalih ('sindrom raka-noga')
- izpadanje las (alopecija)
- suha koža

Spremembe na sluznicah (**zelo pogosti**: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Naslednji simptomi lahko pomenijo, da gre za katero od sprememb na sluznici:

- razjede v ustni votlini (stomatitis)
- suha usta

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od zgoraj navedenih znakov 'centralne serozne retinopatije', 'hiperfosfatemije', 'bolezni nohtov', 'bolezni kože' ali 'sprememb na sluznicah'. Če boste imeli težave z očmi ali vidom, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Balversa ali vas bo napotil na pregled k specialistu.

Drugi neželeni učinki se lahko pojavljajo z naslednjimi pogostnostmi:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska
- zmanjšan apetit
- spremenjeno okušanje s kovinskim, kislim ali grenkim okusom hrane (disgevizija)
- hujšanje
- zaprtje (obstipacija)
- občutek slabosti (navzea)
- bruhanje
- bolečina v trebuhu
- suhost oči
- občutek šibkosti in hude utrujenosti
- nizka koncentracija natrija v krvi (hiponatriemija)
- zvišana raven 'kreatinina' v krvi (zvišan kreatinin)
- zvišana raven jetrnega encima 'alanin aminotransferaze' v krvi (zvišana ALT)
- zvišana raven jetrnega encima 'aspartat aminotransferaze' v krvi (zvišana AST)
- zmanjšano število eritrocitov (anemija)

- krvavitve iz nosu (epistaksa)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v predelu nohta
- razbrazdan ali lomljiv en ali več nohtov
- zelo suha koža
- razpokana, zadebeljena ali luskasta koža
- srbečica ali srbeč kožni izpuščaj (ekcem)
- nenormalna tvorba na koži ali nenormalen videz kože
- izpuščaj
- suhe ali vnete oči (konjunktivitis)
- razjede ali vnetje na sprednjem delu očesa (na 'roženici')
- motnost očesne leče (siva mrena ali katarakta)
- rdeče in otekle veke
- povečano solzenje
- visoka raven kalcija v krvi,
- nizka raven fosfatov v krvi
- suhost nosne sluznice
- prebavne motnje (neprijeten občutek v zgornjem delu trebuha po jedi, dispepsija)
- nenadno poslabšanje ledvične funkcije
- zvišana vrednost hormona obščitnice (paratiroidnega hormona, PTH) (hiperparatiroidizem)
- odpoved ledvic
- težave z ledvicami (okvara ledvic)
- okvara jeter (jetrna citoliza)
- nenormalna jetrna funkcija
- zvišana vrednost 'bilirubina' v krvi

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev pod nohtom
- neprijeten občutek ali bolečina v predelu nohta
- kožna reakcija
- zadebelitev kože
- rdečina dlani
- suhost sluznic (kar vključuje nos, usta, oči in nožnico)
- nalaganje kalcija v krvnih žilah, kar lahko povzroči nastanek krvnih strdkov, kožnih razjed in resnih okužb

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Balversa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na platenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Balversa

- Učinkovina je erdafitinib.
- Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg, 4 mg ali 5 mg erdafitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E572), manitol (E421), meglumin in mikrokristalna celuloza (E460).
 - Filmska obloga (Opadry amb II): glicerol monokaprilokaprati tipa I, polivinilalkohol – delno hidroliziran, natrijev lavrilsulfat, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172) (samo pri 4-miligramskih in 5-miligramskih tabletah), črni železov oksid (E172) (samo pri 5-miligramskih tabletah).

Izgled zdravila Balversa in vsebina pakiranja

Balversa 3 mg filmsko obložene tablete so rumene okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako “3” na eni strani in “EF” na drugi.

Balversa 4 mg filmsko obložene tablete so oranžne okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako “4” na eni strani in “EF” na drugi.

Balversa 5 mg filmsko obložene tablete so rjave okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako “5” na eni strani in “EF” na drugi.

Balversa filmsko obložene tablete so na voljo v plastenki z za otroke varnim zapiranjem. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Plastenka:

Tablete so na voljo v plastenki z za otroke varno zaporko. Ena plastenka vsebuje 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

3-miligramska tableta:

- Ena škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko s 56 tabletami.
- Ena škatla s 84 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko s 84 tabletami.

4-miligramska tableta:

- Ena škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko z 28 tabletami.
- Ena škatla s 56 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko s 56 tabletami.

5-miligramska tableta:

- Ena škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami vsebuje eno plastenko z 28 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele

Latina 04100
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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

România

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.