SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Balversa 3 mg potahované tablety
Balversa 4 mg potahované tablety
Balversa 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Balversa 3 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg erdafitinibu.

Balversa 4 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg erdafitinibu.

Balversa 5 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg erdafitinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

3mg tablety
Žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 7,6 mm, s vyraženým „3“ na jedné straně a „EF“ na druhé straně.

4mg tablety
Oranžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,1 mm, s vyraženým „4“ na jedné straně a „EF“ na druhé straně.

5mg tablety
Hnědá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm, s vyraženým „5“ na jedné straně a „EF“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Balversa je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UC, *urothelial carcinoma*) s citlivými genetickými alteracemi FGFR3, kteří před tím dostali nejméně jednu linii terapie zahrnující inhibitor PD-1 nebo PD-L1 v neresekovatelném nebo metastazujícím stádiu léčby (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Balversa má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou.

Před zahájením užívání přípravku Balversa musí mít lékař potvrzenou citlivou alteraci(e) genu FGFR3 (viz bod 5.1) vyhodnocenou pomocí *in vitro* diagnostického (IVD) zdravotnického prostředku s označením CE a s odpovídajícím zamýšleným účelem. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, má se použít alternativní validovaný test.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku Balversa je 8 mg perorálně jednou denně.
Tato dávka se má udržovat a hladina fosfátů v séru se má vyhodnotit mezi 14. až 21. dnem po zahájení léčby. Dávku zvyšte na 9 mg jednou denně, pokud je hladina fosfátů v séru < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) a nedošlo k žádné toxicitě související s lékem. Pokud je hladina fosfátů 9,0 mg/dl nebo vyšší, postupujte podle příslušné úpravy dávky uvedené v tabulce 2. Po 21. dni se rozhodování o zvyšování dávky nemá řídit hladinou fosfátů v séru.

Pokud se kdykoli po užití přípravku Balversa objeví zvracení, další dávka se má užít následující den.

Trvání léčby
Léčba má pokračovat do progrese onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka
Pokud se dávka přípravku Balversa vynechá, je možno ji užít co nejdříve. Následující den se má pokračovat v pravidelném denním dávkovacím schématu pro přípravek Balversa. K nahrazení vynechané dávky se nemají užívat tablety navíc.

Snížení dávky a léčba nežádoucích účinků
Doporučené schéma snižování dávky je uvedeno v tabulkách 1 až 5.

Tabulka 1: Schéma snižování dávky přípravku Balversa

Dávka	**1. snížení dávky**	**2. snížení dávky**	**3. snížení dávky**	**4. snížení dávky**	**5. snížení dávky**
9 mg → (např. tři 3mg tablety)	8 mg (např. dvě 4mg tablety)	6 mg (dvě 3mg tablety)	5 mg (jedna 5mg tableta)	4 mg (jedna 4mg tableta)	Stop
8 mg → (např. dvě 4mg tablety)	6 mg (dvě 3mg tablety)	5 mg (jedna 5mg tableta)	4 mg (jedna 4mg tableta)	Stop	

Léčba hyperfosfatemie
Hyperfosfatemie je očekávaným, přechodným farmakodynamickým účinkem inhibitorů FGFR (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). Koncentrace fosfátů se mají stanovit před podáním první dávky a dále se mají monitorovat každý měsíc. Při zvýšených koncentrací fosfátů u pacientů léčených přípravkem Balversa se má postupovat podle pokynů k úpravě dávky v tabulce 2. Při trvale zvýšených koncentracích fosfátů se má podle potřeby zvážit přidání látky vázající fosfáty, která neobsahuje vápník (např. sevelamer-karbonát) (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky založené na koncentracích fosfátů v séru při užívání přípravku Balversa po vzestupné titraci dávky

Koncentrace fosfátů v séru	**Úprava dávky přípravku Balversa**
Při koncentracích fosfátů ≥ 5,5 mg/dl (1,75 mmol/l) omezte příjem fosfátů na 600 až 800 mg/den.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Pokračujte v podávání přípravku Balversa ve stávající dávce.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Pokračujte v léčbě přípravkem Balversa. Začněte podávat látku vázající fosfáty s jídlem, dokud hladina fosfátů nebude < 7,00 mg/dl. Ke snížení dávky se má přistoupit při přetrvávající hladině fosfátů v séru ≥ 7,00 mg/dl po dobu 2 měsíců nebo při výskytu dalších nežádoucích účinků nebo dalších poruch rovnováhy elektrolytů spojených s prolongovanou hyperfosfatemií.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Přerušte léčbu přípravkem Balversa, dokud se hladina fosfátů nevrátí na < 7,00 mg/dl (doporučuje se testování jednou týdně). Začněte podávat látku vázající fosfáty s jídlem, dokud se hladina fosfátů nevrátí na < 7,00 mg/dl. Léčbu obnovte stejnou dávkou (viz tabulka 1). Ke snížení dávky se má přistoupit při přetrvávající hladině fosfátů v séru ≥ 9,00 mg/dl po dobu 1 měsíce nebo při výskytu dalších nežádoucích účinků nebo dalších poruch rovnováhy elektrolytů spojených s prolongovanou hyperfosfatemií.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Léčbu přípravkem Balversa vysaďte, dokud se hladina fosfátů nevrátí na < 7,00 mg/dl (doporučuje se testování každý týden). Léčbu obnovte první sníženou dávkou (viz tabulka 1). Pokud hladina fosfátů ≥ 10,00 mg/dl přetrvává > 2 týdny, přípravek Balversa se má vysadit natrvalo. Léčba příznaků podle klinické potřeby (viz bod 4.4).
Významná změna od výchozích renálních funkcí nebo hypokalcemie stupně 3 v důsledku hyperfosfatemie.	Léčba přípravkem Balversa se má ukončit natrvalo. Léčba podle klinické potřeby.

Léčba očních poruch
Léčba přípravkem Balversa se má ukončit nebo upravit podle toxicity související s erdafitinibem, jak je popsáno v tabulce 3.

Tabulka 3: Pokyny k léčbě očních poruch při užívání přípravku Balversa

Stupeň závažnosti	Úprava dávky přípravku Balversa
Stupeň 1 Asymptomatické nebo mírné příznaky; pouze klinické nebo diagnostické sledování nebo abnormální Amslerův mřížkový test.	Odešlete k očnímu vyšetření. Pokud nelze oční vyšetření provést do 7 dní, přípravek Balversa vysaďte, dokud nebude možné provést oční vyšetření. Pokud oční vyšetření neprokáže oční toxicitu, pokračujte v podávání přípravku Balversa se stejnou dávkou. Pokud je diagnózou na základě očního vyšetření keratitida nebo abnormalita sítnice (např. CSR[a]), přípravek Balversa vysaďte, dokud se problém nevyřeší. Pokud je stav při očním vyšetření po 4 týdnech reverzibilní, podávání obnovte na nejbližší nižší dávce. Při opětovném nasazování přípravku Balversa pacienta měsíc sledujte ohledně recidivy každý 1 až 2 týdny a poté podle klinické potřeby. Pokud k recidivě nedochází, zvažte opětovné zvýšení dávky.
Stupeň 2 Střední závažnost; omezuje věku přiměřené běžné instrumentální aktivity každodenního života.	Přípravek Balversa ihned vysaďte a pacienta odešlete k očnímu vyšetření. Pokud se oční toxicita neprokáže, léčbu erdafitinibem po vyřešení problému obnovte na nejbližší nižší dávce. Pokud dojde k vymizení do 4 týdnů při očním vyšetření (úplné vymizení nebo stabilizace a pacient je asymptomatický), podávání přípravku Balversa obnovte na nejbližší nižší dávce. Při opětovném nasazování přípravku Balversa pacienta měsíc sledujte ohledně recidivy každé 1 až 2 týdny a poté podle klinické potřeby.
Stupeň 3 Závažný nebo lékařsky významný, nikoli však bezprostředně ohrožující zrak; omezující soběstačnost v každodenním životě.	Přípravek Balversa ihned vysaďte a pacienta odešlete k očnímu vyšetření. Pokud se problém vyřeší (úplné vyřešení nebo stabilizace a pacient je asymptomatický) do 4 týdnů, pak lze podávání přípravku Balversa obnovit v dávce o 2 úrovně nižší. Při opětovném nasazování přípravku Balversa pacienta měsíc sledujte ohledně recidivy každý 1 až 2 týdny a poté podle klinické potřeby. Zvažte trvalé vysazení přípravku Balversa z důvodu recidivy.
Stupeň 4 Důsledky ohrožující zrak; slepota (20/200 nebo horší).	Přípravek Balversa natrvalo vysaďte. Pacienta sledujte do úplného vyřešení nebo stabilizace problému.

[a] CSR-centrální serózní retinopatie, viz bod 4.4

Změny na nehtech, kůži a sliznicích

Při užívání přípravku Balversa byly pozorovány změny nehtů, kůže a sliznic. Léčba přípravkem Balversa se má vysadit nebo upravit podle toxicity související s erdafitinibem, jak je popsáno v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučené úpravy dávky při nežádoucích účincích postihujících nehty, kůži a sliznice při používání přípravku Balversa

Závažnost nežádoucího účinku	**Balversa**
Porucha nehtů	***Úprava dávky přípravku Balversa***
Stupeň 1	V podávání přípravku Balversa pokračujte ve stávající dávce.
Stupeň 2	Přípravek Balversa vysaďte a za 1 až 2 týdny pacienta znovu vyšetřete. Pokud se jedná o první výskyt a stav se během 2 týdnů upraví na stupeň ≤ 1 nebo výchozí hodnotu, podávání obnovte na stejné dávce. Při opakovaných příhodách nebo pokud k úpravě na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu dojde po > 2 týdnech, pak podávání obnovte nejbližší nižší dávkou.
Stupeň 3	Přípravek Balversa vysaďte a za 1 až 2 týdny pacienta znovu vyšetřete. Pokud se upraví na stupeň ≤ 1 nebo výchozí hodnotu, podávání obnovte nejbližší nižší dávkou.
Stupeň 4	Přípravek Balversa vysaďte.
Suchá kůže a kožní toxicita	
Stupeň 1	Pokračujte v podávání přípravku Balversa ve stávající dávce.
Stupeň 2	Pokračujte v podávání přípravku Balversa ve stávající dávce.
Stupeň 3	Přípravek Balversa vysaďte (na dobu až 28 dní) a klinický stav přehodnoťte každý týden. Pokud se upraví na stupeň ≤ 1 nebo výchozí hodnotu, podávání obnovte na nejbližší nižší dávce.
Stupeň 4	Přípravek Balversa vysaďte.
Orální mukositida	
Stupeň 1	Pokračujte v podávání přípravku Balversa ve stávající dávce.
Stupeň 2	Přípravek Balversa vysaďte, pokud subjekt má další souběžné nežádoucí účinky související s erdafitinibem stupně 2. Přípravek Balversa vysaďte, pokud byl subjekt již na příznaky léčen déle než týden. Pokud je přípravek Balversa vysazen, za 1 až 2 týdny znovu vyšetřete. Pokud jde o první výskyt toxicity a ta se během 2 týdnů upraví na stupeň ≤ 1 nebo výchozí hodnotu, podávání obnovte na stejné dávce. Při opakovaných příhodách nebo pokud k úpravě na stupeň ≤1 nebo na výchozí hodnotu dojde po > 2 týdnech, pak podávání obnovte nejbližší nižší dávkou.
Stupeň 3	Přípravek Balversa vysaďte a za 1 až 2 týdny klinický stav znovu vyšetřete. Pokud se upraví na stupeň ≤ 1 nebo výchozí hodnotu, podávání obnovte nejbližší nižší dávkou.
Stupeň 4	Přípravek Balversa vysaďte.

Sucho v ústech	
Stupeň 1	Pokračujte v podávání přípravku Balversa ve stávající dávce.
Stupeň 2	Pokračujte v podávání přípravku Balversa ve stávající dávce.
Stupeň 3	Přípravek Balversa vysaďte (na dobu až 28 dní), přičemž klinický stav hodnoťte každý týden. Pokud se upraví na stupeň ≤ 1 nebo výchozí hodnotu, podávání obnovte nejbližší nižší dávkou.

Tabulka 5: Doporučené úpravy dávky při ostatních nežádoucích účincích přípravku Balversa

Ostatní nežádoucí účinky[a]	
Stupeň 3	Přípravek Balversa vysaďte, dokud se toxicita neupraví na stupeň 1 nebo výchozí, pak lze podávání přípravku Balversa obnovit nejbližší nižší dávkou.
Stupeň 4	Přípravek Balversa natrvalo vysaďte.

[a] Úprava dávkování je klasifikována podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAEv5.0).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Na základě populačních farmakokinetických analýz není nutná úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). O používání přípravku Balversa u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se má zvážit alternativní léčba (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). O užívání přípravku Balversa u pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici jen omezené údaje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má zvážit alternativní léčba (viz bod 5.2).

Starší osoby

U starších pacientů se nepovažují za nutné žádné specifické úpravy dávkování (viz bod 5.2).

U pacientů starších 85 let jsou k dispozici jen omezené údaje.

Pediatrická populace

Použití erdafitinibu v léčbě uroteliálního karcinomu u pediatrické populace není relevantní. Bezpečnost a účinnost erdafitinibu u pediatrických pacientů (< 18 let) nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje o bezpečnosti jsou uvedeny bodě 4.8.

Způsob podání

Přípravek Balversa je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají spolknout celé s jídlem nebo bez jídla přibližně ve stejnou dobu každý den.
Během užívání přípravku Balversa je třeba se vyhýbat grapefruitům nebo sevillským pomerančům, a to kvůli silné inhibici CYP3A4 (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční poruchy

Před zahájením léčby přípravkem Balversa je nutno provést základní oftalmologické vyšetření, včetně Amslerova mřížkového testu, vyšetření očního pozadí, ostrosti zraku a pokud je k dispozici, optické koherentní tomografie (OCT).
Přípravek Balversa může způsobovat oční poruchy, včetně centrální serózní retinopatie (CSR) (souhrnný pojem zahrnující odchlípení retinálního pigmentového epitelu (RPED)), vedoucí

k defektům zorného pole (viz body 4.7 a 4.8). Celková incidence centrální serózní retinopatie byla vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let (33,3 %) v porovnání s pacienty ve věku < 65 let (28,8 %). Příhody RPED byly hlášeny častěji u pacientů ve věku ≥ 65 let (6,3 %) v porovnání s pacienty ve věku < 65 let (2,1 %). U pacientů ve věku 65 let a starších a u pacientů s klinicky významnými očními poruchami, jako jsou poruchy sítnice, mimo jiné včetně centrální serózní retinopatie, makulární degenerace/retinální degenerace, diabetické retinopatie a předchozího odchlípení sítnice, se doporučuje pečlivé klinické sledování (viz bod 4.8).

Příznaky suchého oka se během léčby přípravkem Balversa objevily u 16,7 % pacientů a u 0,3 % pacientů byly stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8). Všichni pacienti mají nejméně každé 2 hodiny během bdělého stavu dostávat k profylaxi nebo léčbě suchého oka oční demulcenty (například umělé slzy, hydratační nebo lubrikační oční gely nebo mast). Závažné případy suchého oka související s léčbou musí vyšetřit oftalmolog.

Během prvních 4 měsíců léčby provádějte každý měsíc oftalmologické vyšetření zahrnující Amslerův mřížkový test a poté jej provádějte každé 3 měsíce a bezodkladně kdykoli při výskytu zrakových příznaků (viz bod 4.2). Pokud se pozoruje jakákoli abnormalita, postupujte podle pokynů k léčbě uvedených v tabulce 3. Oftalmologické vyšetření má zahrnovat vyšetření ostrosti zraku, vyšetření štěrbinovou lampou, vyšetření očního pozadí a vyšetření optickou koherentní tomografií. U pacientů, kteří začali přípravek Balversa užívat znovu po očních nežádoucích účincích, je nutné pečlivé sledování, včetně klinických oftalmologických vyšetření.

Pokud se objeví CSR, má se léčba přípravkem Balversa přerušit a má se natrvalo ukončit, pokud se neupraví do 4 týdnů nebo pokud bude závažnosti stupně 4. Při očních nežádoucích účincích postupujte podle pokynů k úpravě dávky (viz bod 4.2, Léčba očních poruch).

Hyperfosfatemie
Přípravek Balversa může vyvolat hyperfosfatemii. Dlouhodobá hyperfosfatemie může vést k mineralizaci měkkých tkání, kožní kalcinóze, non-uremické kalcifylaxi, hypokalcemii, anemii, sekundárnímu hyperparathyroidismu, svalovým křečím, záchvatovité (epileptické) aktivitě, prodloužení intervalu QT a arytmiím. Hyperfosfatemie byla hlášená na začátku léčby přípravkem Balversa, přičemž většina příhod se objevovala během prvních 3 až 4 měsíců a příhody stupně 3 se objevovaly během prvního měsíce.

Během léčby sledujte výskyt hyperfosfatemie. Při hladinách fosfátů v séru ≥ 5,5 mg/dl má být příjem fosfátů v potravě (600 až 800 mg denně) omezen a má se vyhnout souběžnému užívání látek, které mohou zvyšovat hladiny fosfátů v séru (viz bod 4.2). Suplementace vitaminu D se u pacientů léčených erdafitinibem nedoporučuje kvůli potenciálnímu příspěvku ke zvýšeným hladinám fosfátů a vápníku v séru.

Pokud je hladina fosfátů v séru vyšší než 7,0 mg/dl, zvažte přidání perorální látky vázající fosfáty, dokud se sérové hladiny fosfátů nevrátí na < 7,0 mg/dl. Na základě trvání a závažnosti hyperfosfatemie zvažte vysazení přípravku Balversa, snížení dávky nebo jeho trvalé vysazení podle tabulky 2 (viz bod 4.2).

Užívání s přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT
Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku Balversa s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, nebo s léčivými přípravky s potenciálem vyvolat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, ibutilid), makrolidová antibiotika, SSRI (např. citalopram, escitalopram), methadon, moxifloxacin a antipsychotika (např. haloperidol a thioridazin).

Hypofosfatemie
Během léčby přípravkem Balversa se může objevit hypofosfatemie. Během léčby erdafitinibem a během přestávek v léčbě erdafitinibem je nutno sledovat hladinu fosfátů v séru. Pokud hladiny fosfátů v séru klesnou pod normální úroveň, je třeba ukončit terapii snižující hladiny fosfátů a zrušit dietní omezení příjmu fosfátů (pokud je to vhodné). Závažná hypofosfatemie se může projevovat zmateností,

epileptickými záchvaty, fokálními neurologickými nálezy, srdečním selháním, respiračním selháním, svalovou slabostí, rhabdomyolýzou a hemolytickou anemií. Ohledně úpravy dávek viz bod 4.2. U 1,0 % pacientů dosáhly hypofosfatemické reakce stupně 3 - 4.

Poruchy nehtů
Během léčby přípravkem Balversa se mohou velmi často objevit poruchy nehtů včetně onycholýzy, změny barvy nehtů a paronychie (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků toxicity postihující nehty. Pacienti mají být poučeni o preventivní péči, jako jsou správné hygienické postupy, volně prodejné přípravky na posílení nehtů podle potřeby, a mají být sledováni ohledně známek infekce. Léčbu přípravkem Balversa je nutno vysadit nebo upravit podle toxicity související s erdafitinibem, jak je popsáno v tabulce 4.

Kožní poruchy
Při léčbě přípravkem Balversa se mohou velmi často vyskytnout kožní poruchy zahrnující suchou kůži, syndrom palmární-plantární erytrodysestezie (PPES), alopecii a svědění (viz bod 4.8). Pacienti se mají sledovat a má se jim poskytovat podpůrná péče, například vyhýbat se zbytečné expozici slunečnímu záření a nadměrnému používání mýdla a nadměrnému koupání. Pacienti mají pravidelně používat hydratační prostředky a vyhýbat se parfémovaným přípravkům. Léčba přípravkem Balversa se má vysadit nebo upravit podle toxicity související s erdafitinibem, jak je popsáno v tabulce 4.

Fotosenzitivní reakce
Kvůli potenciálnímu riziku fototoxických reakcí spojených s léčbou přípravkem Balversa je třeba dodržovat zvýšenou opatrnost při pobytu na slunci a používat ochranný oděv a/nebo opalovací krém.

Poruchy sliznic
Při léčbě přípravkem Balversa se může velmi často vyskytnout stomatitida a sucho v ústech (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby při zhoršení příznaků vyhledali lékařskou pomoc. Pacienti se mají sledovat a má se jim poskytovat podpůrná péče, jako je ústní hygiena, výplachy úst jedlou sodou 3krát nebo 4krát denně podle potřeby a vyhýbání se kořeněným a/nebo kyselým jídlům. Léčbu přípravkem Balversa je nutno vysadit nebo upravit podle toxicity související s erdafitinibem, jak je popsáno v tabulce 4.

Laboratorní testy
U pacientů léčených přípravkem Balversa bylo hlášeno zvýšení kreatininu, hyponatremie, zvýšení aminotransferáz a anemie (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Balversa je nutno ke sledování těchto změn pravidelně stanovovat úplný krevní obraz a biochemické vyšetření séra.

Reprodukční a vývojová toxicita
Na základě mechanismu účinku a zjištění z reprodukčních studií na zvířatech je erdafitinib embryotoxický a teratogenní (viz bod 5.3). Těhotné ženy je nutno poučit o potenciálním riziku pro plod. Pacientky ve fertilním věku je nutno poučit, aby před léčbou, během léčby a 1 měsíc po poslední dávce používaly vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Pacienty mužského pohlaví je nutno poučit, aby během léčby a 1 měsíc po poslední dávce přípravku Balversa používali účinnou antikoncepci (např. kondom) a nedarovali ani neuchovávali sperma (viz bod 4.6).

U žen ve fertilním věku se před nasazením přípravku Balversa doporučuje provést těhotenský test pomocí vysoce citlivého testu.

Kombinace se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP2C9 nebo CYP3A4
Souběžné užívání přípravku Balversa se středně silnými inhibitory CYP2C9 nebo silnými inhibitory CYP3A4 vyžaduje úpravu dávky (viz bod 4.5).

Kombinace se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4
Souběžné užívání přípravku Balversa se silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje. Souběžné užívání přípravku Balversa se středně silnými induktory CYP3A4 vyžaduje úpravu dávky (viz body 4.5 a 4.6).

Kombinace s hormonální antikoncepcí
Souběžné podávání přípravku Balversa může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Pacientky užívající hormonální antikoncepci mají být poučeny, aby během léčby přípravkem Balversa a 1 měsíc po jeho poslední dávce používaly alternativní antikoncepci, která není ovlivněna induktory enzymů (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo doplňkovou nehormonální antikoncepci (např. kondom) (viz body 4.5 a 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem
Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Balversa

Středně silné inhibitory CYP2C9 nebo silné inhibitory CYP3A4
Souběžné podávání se středně silným inhibitorem CYP2C9 nebo silným inhibitorem CYP3A4 zvyšovalo expozici erdafitinibu a může vést ke zvýšené toxicitě související s lékem. Průměrné hodnoty (90% CI) poměrů C_{max} a AUC_{∞} erdafitinibu byly 121 % (99,9; 147), respektive 148 % (120; 182), pokud se podával s flukonazolem, což je středně silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4, v porovnání s erdafitinibem samotným. C_{max} erdafitinibu byla 105 % (90% CI: 86,7; 127) a AUC_{∞} bylo 134 % (90% CI: 109; 164), pokud se podával s itrakonazolem, což je silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp, v porovnání s erdafitinibem samotným. Zvažte alternativní léčiva bez enzymy inhibujícího potenciálu nebo jen s minimálním inhibujícím potenciálem. Pokud se přípravek Balversa podává souběžně se středně silným inhibitorem CYP2C9 nebo se silným inhibitorem CYP3A4 (jako je itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klarithromycin, telithromycin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sachinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron, piperin), snižte na základě tolerance dávku přípravku Balversa na nejbližší nižší dávku (viz bod 4.2). Pokud se středně silný inhibitor CYP2C9 nebo silný inhibitor CYP3A4 vysadí, dávka přípravku Balversa se může upravit podle tolerance (viz bod 4.4).

Během užívání přípravku Balversa je třeba se vyhýbat grapefruitům nebo sevillským pomerančům, a to kvůli silné inhibici CYP3A4 (viz bod 4.2).

Silné nebo středně silné induktory CYP3A4
Souběžné podávání s karbamazepinem, což je silný induktor CYP3A4 a slabý induktor CYP2C9, vede ke snížené expozici erdafitinibu. Průměrné hodnoty poměrů C_{max} a AUC_{∞} erdafitinibu byly 65,4 % (90% CI: 60,8; 70,5), respektive 37,7 % (90% CI: 35,4; 40,2), pokud se podával s karbamazepinem v porovnání s erdafitinibem samotným. Souběžnému podávání přípravku Balversa se silnými induktory CYP3A4 (jako je apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) se vyhněte. Pokud se přípravek Balversa podává souběžně se středně silným induktorem CYP3A4 (jako je dabrafenib, bosentan, cenobamát, elagolix, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivát, modafinil, pexidartinib, fenobarbital, primidon, repotrektinib, rifabutin, sotorasib, ethyl-telotristát), je nutno dávku opatrně zvyšovat o 1 až 2 mg a postupně ji upravovat každé dva až tři týdny na základě klinického sledování nežádoucích účinků tak, aby nepřesáhla 9 mg. Pokud se středně silný induktor vysadí, lze dávku přípravku Balversa upravit podle toho, jak je tolerována (viz body 4.2 a 4.4).

Vliv přípravku Balversa na jiné léčivé přípravky
Hlavní substráty izoformy CYP (včetně hormonálních antikoncepce)
Průměrné poměry C_{max} a AUC_{∞} midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) byly 86,3 % (90% CI: 73,5; 101), respektive 82,1 % (90% CI: 70,8; 95,2), pokud se podával souběžně s erdafitinibem v porovnání

s midazolamem samotným. Erdafitinib nemá na farmakokinetiku midazolamu klinicky významný vliv. Nicméně nelze vyloučit, že indukce CYP3A4 po podání přípravku Balversa samotného nebo po souběžném podávání jiných induktorů CYP3A4 s přípravkem Balversa může snížit účinnost hormonální antikoncepce.
Pacientky užívající hormonální antikoncepci musí být poučeny, aby během léčby přípravkem Balversa a 1 měsíc po jeho poslední dávce používaly alternativní antikoncepci, která není induktory enzymů ovlivněna (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo doplňkovou nehormonální antikoncepci (např. kondom) (viz bod 4.4).

Substráty glykoproteinu P (P-gp)
Erdafitinib je inhibitorem P-gp. Souběžné podávání přípravku Balversa se substráty P-gp může zvyšovat jejich systémovou expozici. Substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem (jako je kolchicin, digoxin, dabigatran a apixaban) je nutno užívat nejméně 6 hodin před erdafitinibem nebo po něm, aby se minimalizoval potenciál k interakcím.

Substráty transportérů organických kationtů 2 (OCT2)
Průměrné hodnoty poměrů C_{max} a AUC_{∞} metforminu (citlivý substrát OCT2) byly 109 % (90% CI: 90,3; 131), respektive 114 % (90% CI: 93,2; 139), pokud se podával souběžně s erdafitinibem v porovnání s metforminem samotným. Erdafitinib nemá na farmakokinetiku metforminu klinicky významný vliv.

Léčivé přípravky, které mohou narušit hladiny fosfátů v séru
U pacientů léčených přípravkem Balversa je třeba se vyhýbat léčivým přípravkům, které mohou narušit hladiny fosfátů v séru, až do vyšetření hladin fosfátů v séru mezi 14. až 21. dnem po zahájení léčby z důvodu potenciálního vlivu na rozhodnutí o vzestupné titraci dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen
Na základě mechanismu účinku a zjištění z reprodukčních studií na zvířatech může erdafitinib vyvolat poškození plodu, pokud se podává těhotným ženám. Pacientky ve fertilním věku je nutno poučit, aby před léčbou, během léčby a 1 měsíc po poslední dávce přípravku Balversa používaly vysoce účinnou antikoncepci. Pacienty (muže) je nutno poučit, aby během léčby přípravkem Balversa a 1 měsíc po jeho poslední dávce používali účinnou antikoncepci (např. kondom) a nedarovali ani neuchovávali sperma.

Souběžné podávání přípravku Balversa může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Pacientky užívající hormonální antikoncepci je nutno poučit, aby během léčby přípravkem Balversa a 1 měsíc po jeho poslední dávce používaly alternativní antikoncepci, která není ovlivněna induktory enzymů (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo doplňkovou nehormonální antikoncepci (např. kondom) (viz bod 4.5).

Těhotenský test
U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby přípravkem Balversa doporučuje provést těhotenský test pomocí vysoce citlivého testu.

Těhotenství
O užívání erdafitinibu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku erdafitinibu a zjištění z reprodukčních studií na zvířatech se přípravek Balversa během těhotenství užívat nemá, ledaže by klinický stav žen léčbu erdafitinibem vyžadoval.

Pokud se přípravek Balversa během těhotenství užívá nebo pokud pacientka otěhotní během užívání přípravku Balversa, informujte ji o potenciálním riziku pro plod a poskytněte jí radu o klinických a terapeutických možnostech. Pacientky je nutno poučit, aby se obrátily na svého lékaře, pokud během užívání přípravku Balversa a ještě 1 měsíc poté otěhotní nebo budou mít na otěhotnění podezření.

Kojení
Nejsou k dispozici údaje o přítomnosti erdafitinibu v lidském mateřském mléce, ani o vlivu erdafitinibu na kojené dítě nebo na tvorbu mléka.
Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby a 1 měsíc po poslední dávce přípravku Balversa přerušeno.

Fertilita
Nejsou k dispozici údaje o vlivu erdafitinibu na fertilitu u člověka. Specifické studie na zvířatech zaměřené na fertilitu nebyly s erdafitinibem provedeny (viz bod 5.3). Na základě předběžného hodnocení fertility v rámci obecných studií na zvířatech (viz bod 5.3) a na základě farmakologie erdafitinibu nelze vyloučit poškození fertility u mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Balversa má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U inhibitorů FGFR a při léčbě přípravkem Balversa byly zaznamenány oční poruchy, jako je centrální serózní retinopatie nebo keratitida. Pokud se u pacientů objeví s léčbou související příznaky postihující zrak, doporučuje se, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neustoupí (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastějšími nežádoucími účinky byla hyperfosfatemie (78,5 %), průjem (55,5 %), stomatitida (52,8 %), sucho v ústech (39,9 %), snížení chuti k jídlu (31,7 %), anemie (28,2 %), suchá kůže (28,0 %), centrální serózní retinopatie (28,0 %), zácpa (27,3 %), dysgeuzie (26,3 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES) (25,5 %), alopecie (23,2 %), astenie (23,0 %), zvýšení alaninaminotransferázy (21,7 %), onycholýza (21,7 %), únava (20,3 %), nauzea (18,6 %), snížení tělesné hmotnosti (18,4 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (18,0 %), suché oko (16,7 %), změna zbarvení nehtů (15,9 %), zvracení (13,8 %), zvýšení kreatininu v krvi (13,8 %), hyponatremie (13,4 %), paronychie (12,5 %), dystrofie nehtů (11,9 %), onychomadéza (11,5 %), epistaxe (10,6 %), porucha nehtů (10,2 %) a abdominální bolest (10,0 %).
Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího byla stomatitida (10,6 %), hyponatremie (8,8 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (7,9 %), onycholýza (4,8 %), průjem (4,0 %), hyperfosfatemie (2,9 %), snížená chuť k jídlu (2,5 %) a dystrofie nehtů (2,5 %). S léčbou související nežádoucí příhody (TEAE) stupně 3 nebo 4 (47,6 % vs. 43,5 %) a související závažné nežádoucí příhody (14,6 % vs. 10,5 %) byly hlášeny častěji u pacientů ve věku 65 let a starších v porovnání s pacienty ve věku < 65 let.

Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky se vyskytly u 59,7 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími příhodami vedoucími ke snížení dávky byla stomatitida (15,4 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (9,6 %), onycholýza (7,3 %) a hyperfosfatemie (5,2 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léčby se vyskytly u 19,4 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími příhodami vedoucími k přerušení léčby bylo odchlípení retinálního pigmentového epitelu (1,7 %) a stomatitida (1,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Bezpečnostní profil je založen na souhrnných údajích od 479 pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří byli léčeni přípravkem Balversa v klinických studiích. Pacienti byli léčeni přípravkem Balversa v zahajovací dávce 8/9 mg perorálně jednou denně. Medián trvání léčby byl 4,8 měsíce (rozmezí 0,1 až 43,4 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny v tabulce 6 podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Endokrinní poruchy	časté	hyperparathyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	hyperfosfatemie, hyponatremie, snížená chuť k jídlu
	časté	hyperkalcemie, hypofosfatemie
Poruchy nervového systému	velmi časté	dysgeuzie
Poruchy oka	velmi časté	centrální serózní retinopatie[a], suché oko
	časté	ulcerózní keratitida, keratitida, konjunktivitida, xeroftalmie, katarakta, blefaritida, zvýšené slzení
Cévní poruchy	méně časté	vaskulární kalcifikace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	epistaxe
	časté	suchý nos
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	průjem, stomatitida[b], sucho v ústech, zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha
	časté	dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	velmi časté	paronychie, onycholýza, onychomadéza, dystrofie nehtů, porucha nehtů, změna zbarvení nehtů, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, alopecie, suchá kůže
	časté	onychalgie, onychoklasa, rýhovaní nehtů, kožní fisury, pruritus, kožní exfoliace, xerodermie, hyperkeratóza, kožní léze, ekzém, vyrážka
	méně časté	krvácení do nehtového lůžka, nepříjemné pocity v nehtech, kožní atrofie, palmární erytém, kožní toxicita
Poruchy ledvin a močových cest	časté	akutní poškození ledvin, porucha funkce ledvin, selhání ledvin
Poruchy jater a žlučových cest	časté	cytolýza jater, abnormální funkce jater, hyperbilirubinemie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	astenie, únava
	méně časté	suchost sliznic
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi časté	anemie
Vyšetření	velmi časté	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy

[a] Centrální serózní retinopatie zahrnuje odchlípení sítnice, odchlípení sklivce, otok sítnice, retinopatii, chorioretinopatii, odchlípení retinálního pigmentového epitelu, odchlípení makulárního retinálního pigmentového epitelu, odchlípení makuly, serózní odchlípení sítnice, subretinální tekutinu, zesílení sítnice, chorioretinitidu, serózní retinopatii, makulopatii, choroidální efuzi, rozmazané vidění, zhoršení zraku, snížení ostrosti zraku.

[b] Stomatitida zahrnuje ulceraci v ústech.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Centrální serózní retinopatie (CSR)

Nežádoucí účinky CSR byly hlášeny u 31,5 % pacientů s mediánem času do prvního nástupu, u příhod jakéhokoli stupně, 51 dní (viz bod 4.4). Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly rozmazané vidění, chorioretinopatie, odchlípení retinálního pigmentového epitelu (RPE), snížení ostrosti zraku, poruchy zraku, odchlípení sítnice, retinopatie a subretinální tekutina. CSR stupně 3 nebo 4 byla hlášena u 2,7 % pacientů. Většina případů centrální serózní retinopatie se vyskytla během prvních 90 dní léčby. V době ukončení zpracování CSR ustoupila u 43,0 % pacientů. U pacientů s CSR byly u 11,3 % vysazeny dávky a u 14,6 % byly dávky sníženy. Přípravek Balversa vysadilo 3,3 % pacientů

z důvodu: odchlípení retinálního pigmentového epitelu (1,7 %), chorioretinopatie (0,6 %), snížení ostrosti zraku (0,6 %), makulopatie (0,4 %), rozmazané vidění (0,2 %), poruchy zraku (0,2 %), odchlípení sítnice (0,2 %) a subretinální tekutiny (0,2 %).

Další poruchy oka
Poruchy oka (jiné než centrální serózní retinopatie) byly hlášeny u 36,3 % pacientů. Nejčastěji hlášenými příhodami bylo suché oko (16,7 %), konjunktivitida (9,8 %) a zvýšené slzení (9,2 %). Mezi pacienty s příhodami byla u 4,8 % snížena dávka a u 6,7 % bylo podávání dávek přerušeno. Erdafitinib vysadilo 1,3 % pacientů z důvodů poruch oka. Medián času do prvního nástupu očních poruch byl 53 dny (viz bod 4.4).

Poruchy nehtů
Poruchy nehtů byly hlášeny u 62,6 % pacientů. Nejčastěji hlášené příhody zahrnovaly onycholýzu (21,7 %), změnu zbarvení nehtů (15,9 %), paronychii (12,5 %), dystrofii nehtů (11,9 %) a onychomadézu (11,5 %). Incidence poruch nehtů se zvýšila po prvním měsíci expozice. Medián času do nástupu poruchy nehtů jakéhokoli stupně byl 63 dny.

Poruchy kůže
Poruchy kůže byly hlášeny u 54,5 % pacientů. Nejčastěji hlášenými příhodami byly suchá kůže (28 %) a syndrom palmoplantární erytrodysestezie (25,5 %). Medián času do nástupu poruchy kůže jakéhokoli stupně byl 47 dní.

Gastrointestinální poruchy
Gastrointestinální poruchy byly hlášeny u 83,9 % pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byl průjem (55,5 %), stomatitida (52,8 %) a sucho v ústech (39,9 %). Medián času do nástupu gastrointestinální poruchy jakéhokoli stupně byl 15 dní.

Hyperfosfatemie a mineralizace měkkých tkání
Erdafitinib může vyvolat hyperfosfatemii. Zvýšení koncentrace fosfátů je očekávaným a přechodným farmakodynamickým účinkem (viz bod 5.1). Hyperfosfatemie byla hlášena jako nežádoucí příhoda u 78,5 % pacientů léčených přípravkem Balversa. Hyperfosfatemie byla hlášená na počátku léčby erdafitinibem, přičemž příhody stupně 1 až 2 se obecně objevovaly během prvních 3 nebo 4 měsíců a příhody stupně 3 se objevovaly během prvního měsíce. Medián doby do nástupu hyperfosfatemie jakéhokoli stupně byl 16 dní. Vaskulární kalcifikace byla pozorována u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Balversa (viz bod 4.2). Hyperkalcemie a hyperparathyroidismus byly pozorovány u 6,1 %, respektive 2,9 % pacientů léčených přípravkem Balversa (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

Hypofosfatemie
Erdafitinib může vyvolat hypofosfatemii. Hypofosfatemie se objevila u 5,6 % pacientů. Hypofosfatemické reakce byly stupně 3 – 4 u 1,0 % pacientů. Medián času do nástupu onemocnění stupně 3 byl 140 dní. Žádná z příhod nebyla závažná, nevedla k ukončení léčby ani ke snížení dávky. K přerušení dávky došlo u 0,2 % pacientů.

Abnormální laboratorní nálezy
U 53,4 % pacientů se vyskytly abnormální laboratorní nálezy (jiné než hyperfosfatemie, která je popsána zvlášť). Nejčastěji hlášenými laboratorními abnormalitami byly anemie (28,2 % (135 pacientů); medián doby do nástupu 44 dní; u 38,5 % (52/135) odezněla), zvýšení alaninaminotransferázy (21,7 % (104 pacientů); medián doby do nástupu 41 dní; u 75 % (78/104) odeznělo), zvýšení aspartátaminotransferázy (18 % (86 pacientů); medián doby do nástupu 37 dní; u 73,3 % (63/86) odeznělo), zvýšení kreatininu v krvi (14,2 % (68 pacientů); medián doby do nástupu 57 dní; u 44,1% (30/68) odeznělo) a hyponatremie (13,4 % (64 pacientů), medián doby do nástupu 55 dní; u 51,6 % (33/64) odezněla).

Pediatrická populace
U pediatrických pacientů (< 18 let), kterým byl erdafitinib podáván v klinických studiích mimo schválenou indikaci a po uvedení na trh při použití mimo schválené indikace, bylo hlášeno zrychlení růstu a epifyzeolýza hlavice stehenní kosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře
sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Proti předávkování přípravkem Balversa není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování přerušte podávání přípravku Balversa, proveďte obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nezmírní nebo neodezní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz. ATC kód: L01EN01

Mechanismus účinku
Erdafitinib je pan-FGFR (receptor fibroblastového růstového faktoru) tyrosinkinázový inhibitor.

Farmakodynamické účinky

Sérové fosfáty
Erdafitinib zvyšuje koncentraci fosfátů v séru, což je sekundární účinek inhibice FGFR (viz body 4.2 a 4.8).

Klinická účinnost
Účinnost přípravku Balversa byla hodnocena v kohortě 1 studie BLC3001, což byla randomizovaná, otevřená multicentrická studie fáze 3 hodnotící celkové přežití (OS) při podávání erdafitinibu versus chemoterapie (docetaxel nebo vinflunin) u pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) uroteliálním karcinomem s vybranými alteracemi FGFR, u kterých docházelo k progresi po 1 nebo 2 předchozích terapiích, z nichž nejméně jedna zahrnovala inhibitor receptoru programované smrti-1 (PD-1) nebo inhibitor ligandu receptoru programované smrti-1 (PD-L1) (anti-PD-(L)-1), které se používají při léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nádoru. Pacienti, kteří dostávali neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii nebo imunoterapii a vykazovali progresi onemocnění během 12 měsíců po poslední dávce, byli považováni za pacienty léčené systémovou terapií při metastázách. Pacienti s nekontrolovaným kardiovaskulárním onemocněním během předcházejících 3 měsíců nebo s prodloužením QTc stupně 2 nebo vyššího (≥481 ms) a se zhoršeným hojením ran byli ze studie vyloučeni, stejně jako pacienti s centrální serózní retinopatií nebo odchlípením retinálního pigmentového epitelu jakéhokoli stupně.
Hlavní údaje o účinnosti jsou založeny na 266 pacientech, kteří byli před tím léčeni anti-PD-(L)1 terapií a byli randomizováni do skupiny léčené erdafitinibem (8 mg s individualizovanou vzestupnou titrací na 9 mg, pokud byly hladiny fosfátů v séru <9,0 mg/dl, a pokud se nevyskytla toxicita související s lékem) versus chemoterapie (docetaxel 75 mg/m^2 jednou každé 3 týdny nebo vinflunin 320 mg/m^2 jednou každé 3 týdny).

V této studii bylo vyžadováno, aby pacienti měli nejméně 1 z následujících fúzí FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; nebo 1 z následujících mutací

genu FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekulární způsobilost byla stanovena na základě centrálních (74,6 %) nebo lokálních (25,4 %) výsledků FGFR. Vzorky nádoru byly testovány na genetické alterace FGFR pomocí soupravy Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit v centrální laboratoři. Lokální historické testy vzorků nádoru nebo krve byly založeny na lokálních testech provedených sekvenováním nové generace (*next generation sequencing*, NGS). Z omezeného počtu pacientů zařazených podle lokálních testů, u kterých byly k dispozici vzorky nádoru pro potvrzovací test, byla při testování v centrálním testu pozorována shoda v 75,6 %.
V hodnocené kohortě 99,2 % pacientů mělo genetické alterace FGFR (2 pacienti alterace FGFR neměli: 80,8 % mělo mutace FGFR3, 16,5 % pacientů mělo fúze FGFR3 a 1,9 % pacientů mělo jak mutace, tak fúze FGFR3). U žádného pacienta nebyla v této hodnocené kohortě pozorována alterace FGFR2. Nádorem s citlivými genetickými alteracemi FGFR3 je nádor, který má nejméně 1 z následujících fúzí FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; nebo 1 z následujících mutací genu FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Všichni pacienti v hodnocené kohortě s alteracemi FGFR měli nejméně 1 alteraci FGFR3. FGFR3-S249C byla nejvíce prevalentní alterací (46,6 %), následována FGFR3-Y373C (16,9 %) a fúzí FGFR3-TACC3 (9,8 %).

Demografické charakteristiky byly u skupiny léčené erdafitinibem a skupiny léčené chemoterapií vyvážené. Medián věku při screeningu při kompletním zařazení pacientů do studie byl 67 let (rozmezí: 32 až 86 let). Většina pacientů byla ve věku 65 let nebo starší: 19,9 % 65 až 69 let; 19,9 % 70 až 74 let; 21,1 % 75 let nebo starší. Většina pacientů byli muži (71,4 %), běloši (54,1 %) a pocházeli z Evropy (60,9 %).

Všichni pacienti měli karcinom z přechodných buněk s malým procentem (5,3 %) pacientů s menšími složkami (<50 % celkem) variantní histologie. Primární nádor byl umístěn v horním traktu u 33,5 % pacientů a v dolním traktu u 66,5 %. Pacienti měli výchozí skóre ECOG 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) nebo 2 (9,4 %).

Všichni pacienti dostali nejméně 1 předchozí linii protinádorové léčby, která musela zahrnovat anti-PD-(L)-1. Nejčastěji podávané anti-PD-(L)1 terapie zahrnovaly pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) a atezolizumab (19,5 %). Předchozí léčba chemoterapií nebyla vyžadována, nicméně většina pacientů (89,1 %) dostala nejméně jednu předchozí linii chemoterapie. Téměř všichni pacienti dostávali chemoterapii na bázi platiny (89,7 % ve skupině léčené erdafitinibem, 85,4 % ve skupině léčené chemoterapií): nejčastěji cisplatinu (55,9 % ve skupině léčené erdafitinibem, 45,4 % ve skupině léčené chemoterapií), následovanou karboplatinou (27,2 % ve skupině léčené erdafitinibem, 31,5 % ve skupině léčené chemoterapií).

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti bylo celkové přežití. Hodnocení radiografické odpovědi prováděli zkoušející podle RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version* 1.1) až do progrese onemocnění, netolerovatelné toxicity, odvolání souhlasu nebo rozhodnutí o vysazení léčby nebo do konce studie, podle toho, co nastalo dříve. Sekundárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byly zahrnuty přežití bez progrese onemocnění (PFS), míra objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi.

Léčba erdafitinibem vykázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených erdafitinibem, přičemž erdafitinib prodlužoval OS v porovnání s chemoterapií (medián OS 12,1 vs. 7,8 měsíce) (viz tabulka 7).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Přehled výsledků účinnosti v kohortě 1 studie BLC3001

	Erdafitinib (n=136)	**Chemoterapie (n=130)**
Celkové přežití (OS)		
Počet příhod (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Medián, měsíce (95% CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (95% CI)	0,64 (0,44; 0,93)[a]	
p-hodnota	0,0050	

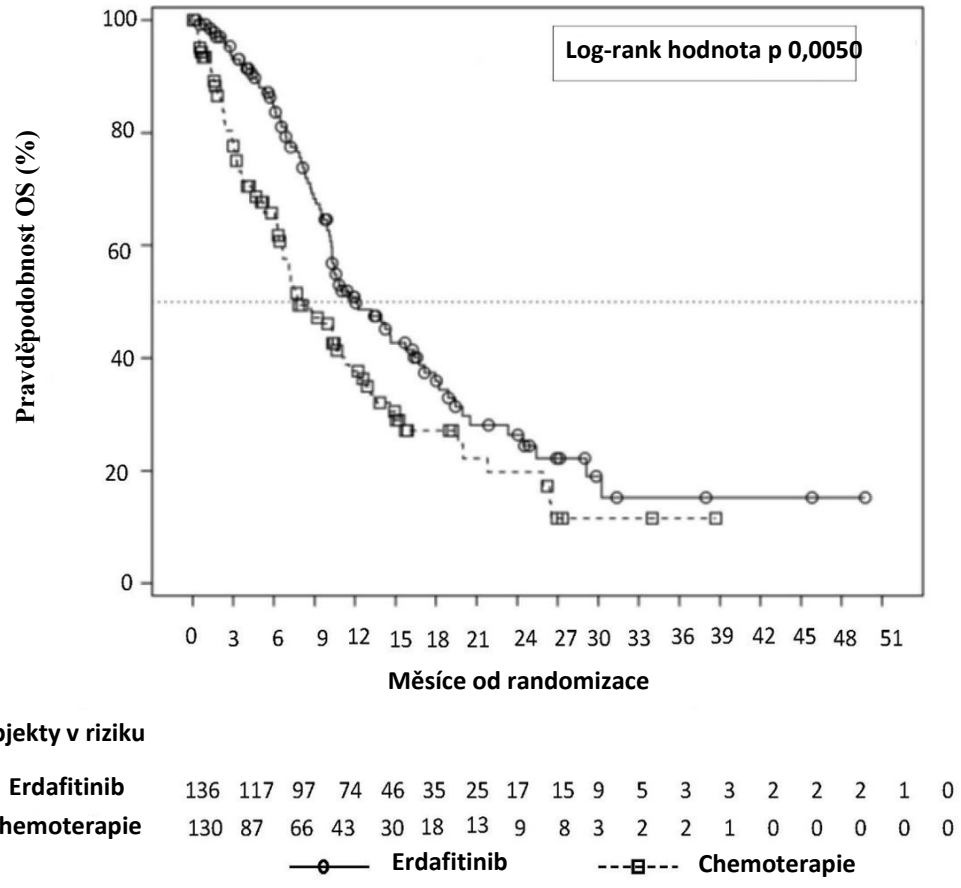
Přežití bez progrese onemocnění (PFS)		
Počet příhod (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Medián, měsíce (95% CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (95% CI)	0,58 (0,41; 0,82)[a]	
p-hodnota	0,0002	
Míra objektivní odpovědi (ORR), potvrzená		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Trvání odpovědi (DoR), hodnoceno, potvrzeno zkoušejícím		
Medián, měsíce (95% CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Všechny uváděné p-hodnoty jsou dvoustranné.

[a] Jsou uvedeny opakované intervaly spolehlivosti.

Na obrázku 1 je uvedena Kaplanova-Meierova křivka OS pro obě léčebná ramena.

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití – nestratifikovaná analýza (kohorta 1 studie BLC3001)



Starší pacienti

V klinické studii přípravku Balversa bylo 60,9 % pacientů ve věku 65 let a více (39,8 % bylo ve věku 65 - < 75 let a 21,1 % pacientů bylo ve věku 75 let a více). Mezi staršími a mladšími pacienty nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v účinnosti.

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s erdafitinibem u všech podskupin pediatrické populace s uroteliálním karcinomem (informace o použití u pediatrické populace viz body 4.2 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém a opakovaném podávání jednou denně se v dávkovém rozmezí 0,5 až 12 mg expozice erdafitinibu (maximální pozorovaná plasmatická koncentrace [C_{max}] a plocha pod křivkou průběhu plasmatické koncentrace v čase [AUC]) zvyšovaly v závislosti na dávce. Rovnovážného stavu bylo při podávání jednou denně dosaženo po 2 týdnech a průměrná hodnota akumulačního poměru u pacientů s nádorovým onemocněním byla 4násobná. Po podávání 8 mg jednou denně, což je navrhovaná zahajovací dávka, byly u pacientů s nádorovým onemocněním střední hodnoty (koeficient variace [CV%]) C_{max}, AUC_{τ} a minimální pozorované plasmatické koncentrace (C_{min}) erdafitinibu v rovnovážném stavu 1399 ng/ml (50,8 %), 29268 ng.h/ml (59,9 %) a 936 ng/ml (64,9 %). Denní fluktuace plasmatických koncentrací erdafitinibu byly v rovnovážném stavu při každodenním podávání malé s průměrnou hodnotou (CV%) poměru maximum-minimum 1,47 (23 %).

Absorpce
Po jedné perorálně podané dávce byl u zdravých dobrovolníků medián času do dosažení maximální plasmatické koncentrace (t_{max}) 2,5 hodiny (rozmezí: 2 až 6 hodin), přičemž perorální absorpce je téměř úplná.

Vliv potravy
Podávání erdafitinibu zdravým dobrovolníkům ve stavu na lačno a s jídlem s vysokým obsahem tuku nevedlo ke klinicky relevantním změnám C_{max} a AUC. Průměrná hodnota AUC_{∞} a C_{max} se snížila o 6, respektive o 14 %, pokud se erdafitinib podával souběžně s jídlem s vysokým obsahem tuku. Medián času do dosažení t_{max} byl s jídlem opožděn o asi 1,5 hodiny (viz bod 4.2).

Distribuce
Průměrná hodnota zdánlivého distribučního objemu erdafitinibu u pacientů s nádorovým onemocněním byla 0,411 litru/kg. Erdafitinib byl z 99,7 % navázán na proteiny lidské plasmy, přednostně na α1-kyselý glykoprotein.

Biotransformace
Hlavní cestou eliminace erdafitinibu je metabolizace. Erdafitinib se u člověka primárně metabolizuje CYP2C9 a CYP3A4 za vzniku O-demethylovaného hlavního metabolitu. Příspěvek CYP2C9 a CYP3A4 k celkové clearance erdafitinibu se odhaduje na 39, respektive 20 %. Nezměněný erdafitinib byl v plasmě hlavní s lékem související látkou, žádné cirkulující metabolity zjištěny nebyly.

Eliminace
U pacientů s nádorovým onemocněním byla průměrná hodnota celkové zdánlivé clearance (Cl/F) erdafitinibu 0,362 litru/h.
Průměrná hodnota efektivního poločasu erdafitinibu u pacientů s nádorovým onemocněním byla 58,9 hodiny.

Až 16 dní po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného [^{14}C]-erdafitinibu bylo u zdravých dobrovolníků 69 % dávky zjištěno ve stolici (14 až 21 % jako nezměněný erdafitinib) a 19 % v moči (13 % jako nezměněný erdafitinib).

Zvláštní populace
Na základě věku (21 až 92 let), pohlaví, rasy (běloši, Hispánci nebo Asijci), tělesné hmotnosti (36 až 166 kg), lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin a lehké nebo středně těžké poruchy funkce jater nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny farmakokinetiky erdafitinibu.

Pediatrická populace
Farmakokinetika erdafitinibu nebyla u pediatrických pacientů hodnocena.

Porucha funkce ledvin
Na základě farmakokinetické analýzy nebyly ve farmakokinetice erdafitinibu mezi subjekty s normální funkcí ledvin (absolutní GFR-MDRD [*absolute glomerular filtration rate modification of diet in renal disease*] ≥90 ml/min) a subjekty s lehkou (absolutní GFR-MDRD 60 až 89 ml/min) a středně těžkou poruchou funkce ledvin (absolutní GFR-MDRD 30 až 59 ml/min) pozorovány žádné klinicky významné rozdíly. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (absolutní GFR-MDRD nižší než 30 ml/min) nebo s poruchou funkce ledvin vyžadující dialýzu nejsou kvůli vzácnosti farmakokinetických údajů (n=7, 0,8 %) žádné informace k dispozici.

Porucha funkce jater
Farmakokinetika erdafitinibu byla hodnocena u účastníků se stávající lehkou (n=8) nebo středně těžkou (n=8) poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugha, respektive třída B) a u zdravých kontrolních účastníků s normální funkcí jater (n=8). Celkové AUC_{∞} bylo ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater 82 % u účastníků s lehkou poruchou funkce jater a 61 % u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater. Celková C_{max} byla ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater 83 % u účastníků s lehkou poruchou funkce jater a 74 % u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater. AUC_{∞} volné frakce bylo ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater 95 % u účastníků s lehkou poruchou funkce jater a 88 % u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater. C_{max} volné frakce byla ve srovnání s účastníky s normální funkcí jater 96 % u účastníků s mírnou poruchou funkce jater a 105 % u účastníků se středně těžkou poruchou funkce jater. Mezi subjekty s lehkou (třída A dle Childa a Pugha) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugha) poruchou funkce jater a subjekty s normální funkcí jater nebyly ve farmakokinetice erdafitinibu pozorovány žádné klinicky významné rozdíly. Farmakokinetika erdafitinibu u subjektů s těžkou poruchou funkce jater není kvůli omezeným údajům známa.

Lékové interakce

Vliv inhibitorů P-gp na erdafitinib
Erdafitinib je substrátem P-gp. Nepředpokládá se, že by inhibitory P-gp měly klinicky významný vliv na farmakokinetiku erdafitinibu.

Vliv antacid na erdafitinib
Erdafitinib má přiměřenou rozpustnost v rozmezí pH 1 až 7,4. Nepředpokládá se, že by antacida (např. antacida, H_2-antagonisté nebo inhibitory protonové pumpy) měla vliv na biologickou dostupnost erdafitinibu.

Vliv sevelameru na erdafitinib
U pacientů užívajících sevelamer nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice erdafitinibu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita při opakovaných dávkách
Hlavní toxikologická zjištění po opakovaném podání erdafitinibu jak u potkanů, tak u psů se týkala farmakologické aktivity erdafitinibu jako ireverzibilního inhibitoru FGFR, včetně zvýšení anorganického fosforu a vápníku v plasmě, ektopické mineralizace v různých orgánech a tkáních, lézí v kostech/chrupavkách při expozicích erdafitinibu nižších, než jsou expozice u člověka při doporučené klinické dávce. U potkanů byla pozorována korneální atrofie (ztenčení epitelu rohovky) a u potkanů a psů byla po třech měsících ošetřování pozorována atrofie slzné žlázy, změny srsti a drápů a změny na zubech. Porucha homeostázy fosfátů byla u potkanů a psů pozorována při expozicích nižších, než jsou expozice u člověka při všech hodnocených dávkách).

Mineralizace měkkých tkání (kromě mineralizace aorty u psů) a chondroidní dysplazie u potkanů a psů a atrofie mléčné žlázy u potkanů se částečně nebo zcela zahojily na konci 4týdenního rekonvalescenčního období bez léčiva.

Erdafitinib je vnitřním blokátorem lidského genu hERG (*ether-à-go-go-related gene*) s arytmogenními vlastnostmi, které se u anestetizovaných psů a morčat po intravenózním podání a u psů při plném vědomí po perorálním podání promítají do prodloužené repolarizace (korigovaný interval QT). Hladina bez účinku představuje bezpečnostní rezervu 2,4 v porovnání s klinickou maximální koncentrací volné složky v plasmě (C_{max}, u) při podávání 9 mg jednou denně.

Kancerogenita a mutagenita
Dlouhodobé studie na zvířatech k vyhodnocení kancerogenního potenciálu erdafitinibu nebyly provedeny. Ve standardním panelu genotoxických stanovení provedených v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebyl erdafitinib považován za genotoxický.

Reprodukční toxikologie
Erdafitinib byl u potkanů při expozicích nižších, než jsou expozice u člověka, teratogenní a embryotoxický. Fetální toxicita se vyznačovala defekty předních/zadních tlapek a malformacemi některých velkých cév, jako je aorta (viz body 4.4 a 4.6).

Fertilita
Specializované studie fertility na zvířatech nebyly s erdafitinibem provedeny. Nicméně ve 3měsíční obecné studii toxicity erdafitinib vykazoval účinky na samičí reprodukční orgány (nekróza corpora lutea) u potkanů při expozici blížící se AUC u pacientů při maximální doporučené dávce 9 mg jednou denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Balversa 3 mg potahované tablety
Jádro tablety
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát (E 572)
Mannitol (E 421)
Meglumin
Mikrokrystalická celulosa (E 460)

Potahová vrstva (Opadry amb II)
Glycerol-monooktanodekanoát typ I
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Natrium-lauryl-sulfát
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Balversa 4 mg potahované tablety
Jádro tablety
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát (E 572)
Mannitol (E 421)
Meglumin
Mikrokrystalická celulosa (E 460)

Potahová vrstva (Opadry amb II)
Glycerol-monooktanodekanoát typ I
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Natrium-lauryl-sulfát
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

Balversa 5 mg potahované tablety
Jádro tablety
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát (E 572)
Mannitol (E 421)
Meglumin
Mikrokrystalická celulosa (E 460)

Potahová vrstva (Opadry amb II)
Glycerol-monooktanodekanoát typ I
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Natrium-lauryl-sulfát
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky
4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička
Lahvička z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) s dětským bezpečnostním PP (polypropylen) uzávěrem a indukční těsnicí vložkou. Krabička obsahuje jednu lahvičku s 28, 56 nebo 84 potahovanými tabletami.

3mg tableta:
- Krabička s 56 potahovanými tabletami obsahuje jednu lahvičku s 56 tabletami.
- Krabička s 84 potahovanými tabletami obsahuje jednu lahvičku s 84 tabletami.

4mg tableta:
- Krabička s 28 potahovanými tabletami obsahuje jednu lahvičku s 28 tabletami.
- Krabička s 56 potahovanými tabletami obsahuje jednu lahvičku s 56 tabletami.

5mg tableta:
Krabička s 28 potahovanými tabletami obsahuje jednu lahvičku s 28 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1841/003
EU/1/24/1841/004
EU/1/24/1841/008
EU/1/24/1841/009
EU/1/24/1841/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.