

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės
Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės
Balversa 5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg erdafitinibo (*erdafitinibum*).

Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg erdafitinibo (*erdafitinibum*).

Balversa 5 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg erdafitinibo (*erdafitinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

3 mg tabletės
Geltona, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios skersmuo 7,6 mm, vienoje pusėje įspaustas užrašas „3“, kitoje pusėje – „EF“.

4 mg tabletės
Oranžinė, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios skersmuo 8,1 mm, vienoje pusėje įspaustas užrašas „4“, kitoje pusėje – „EF“.

5 mg tabletės
Ruda, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios skersmuo 8,6 mm, vienoje pusėje įspaustas užrašas „5“, kitoje pusėje – „EF“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Balversa kaip monoterapija yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotina ar metastazine urotelio karcinoma (UK), turinčia gydymui jautrių fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus 3 (angl. *fibroblast growth factor receptor*, *FGFR3*) genetinių pakitimų, ir kuriems jau buvo taikytas bent vienos eilės gydymas su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriumi, kai buvo gydoma nerezekuotina ar metastazinė liga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Balversa privalo paskirti ir stebėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Prieš skiriant Balversa gydytojas turi patvirtinti gydymui jautrų (-ius) *FGFR3* geno pakitimą (-us) (žr. 5.1 skyrių), įvertintą naudojant tam tikslui skirtą CE paženklinimą *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemonę. Jei CE paženklintos IVD priemonės nėra, reikia naudoti kitą validuotą tyrimą.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė per burną vartojama Balversa dozė yra 8 mg kartą per parą.

Turi būti išlaikoma tokia dozė ir tarp 14 ir 21 dienos nuo gydymo pradžios turi būti įvertinta fosfatų koncentracija kraujo serume. Jei fosfatų koncentracija kraujo serume yra <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) ir nepasireiškia su vaistiniu preparatu susijęs toksinis poveikis, dozę reikia padidinti iki 9 mg kartą per parą. Jeigu fosfatų koncentracija yra 9,0 mg/dl ar didesnė, vadovaukitės 2 lentelėje pateiktomis dozės keitimo rekomendacijomis. Po 21-osios dienos negalima vadovautis fosfatų koncentracija kraujo serume sprendžiant dėl dozės didinimo.

Jei pavartojus Balversa vemiama, kitą dozę reikia vartoti kitą dieną.

Gydymo trukmė

Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Praleista dozė

Jei praleidžiama Balversa dozė, ją galima suvartoti nedelsiant. Kitą dieną reikia toliau vartoti įprastą Balversa dozę. Negalima vartoti papildomų tablečių praleistai dozei kompensuoti.

Dozės sumažinimas ir nepageidaujamų reakcijų valdymas

Rekomenduojamas dozės mažinimo planas pateikiamas 1–5 lentelėse.

1 lentelė. Balversa dozės mažinimo planas

Dozė	1-asis dozės sumažinimas	2-asis dozės sumažinimas	3-iasis dozės sumažinimas	4-asis dozės sumažinimas	5-asis dozės sumažinimas
9 mg → (pvz., trys 3 mg tabletės)	8 mg (pvz., dvi 4 mg tabletės)	6 mg (dvi 3 mg tabletės)	5 mg (viena 5 mg tabletė)	4 mg (viena 4 mg tabletė)	Nutraukti gydymą
8 mg → (pvz., dvi 4 mg tabletės)	6 mg (dvi 3 mg tabletės)	5 mg (viena 5 mg tabletė)	4 mg (viena 4 mg tabletė)	Nutraukti gydymą	

Hiperfosfatemijos valdymas

Hiperfosfatemija yra tikėtinas praeinantis farmakodinaminis *FGFR* inhibitorių poveikis (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius). Fosfatų koncentraciją reikia įvertinti prieš pirmąją dozę ir stebėti kas mėnesį. Jei Balversa gydomiems pacientams padidėja fosfatų koncentracija, reikia vadovautis dozės keitimo gairėmis, pateiktomis 2 lentelėje. Jei reikia, esant nuolat padidėjusiai fosfatų koncentracijai, reikia apsvastyti pridėti vartoti ne kalcio pagrindo fosfatą surišančios medžiagos (pvz., sevelamero karbonato) (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos remiantis fosfatų koncentracija kraujo serume vartojant Balversa po dozės padidinimo

Fosfatų koncentracija kraujo serume	Balversa skyrimas
Kai fosfatų koncentracija $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), apriboti fosfatų vartojimą iki 600–800 mg per parą.	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Tęsti gydymą Balversa. Pradėti gydymą fosfatą surišančia medžiaga kartu su maistu, kol fosfatų koncentracija sumažės iki <7,00 mg/dl. Dozę reikia mažinti, jei fosfatų koncentracija kraujo serume išlieka $\geq 7,00$ mg/dl 2 mėnesių laikotarpiu, arba jei pasireiškia papildomi nepageidaujami reiškiniai ar papildomi elektrolitų sutrikimai, siejami su užsitęsusia hiperfosfatemija.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Laikinais nutraukti gydymą Balversa, kol fosfatų koncentracija kraujo serume sumažės iki <7,00 mg/dl (rekomenduojama tirti kas savaitę). Pradėti gydymą fosfatą surišančia medžiaga kartu su maistu, kol fosfatų koncentracija sumažės iki <7,00 mg/dl. Atnaujinti gydymą ta pačia doze (žr. 1 lentelę). Dozę reikia mažinti, jei fosfatų koncentracija kraujo serume išlieka $\geq 9,00$ mg/dl 1 mėnesį, arba jei pasireiškia papildomi nepageidaujami reiškiniai ar papildomi elektrolitų sutrikimai, siejami su užsitęsusia hiperfosfatemija.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Laikinais nutraukti gydymą Balversa, kol fosfatų koncentracija kraujo serume sumažės iki <7,00 mg/dl (rekomenduojama tirti kas savaitę). Atnaujinti gydymą po pirmojo dozės sumažinimo vartojama doze (žr. 1 lentelę). Jei fosfatų koncentracija kraujo serume >2 savaites išlieka $\geq 10,00$ mg/dl, gydymą Balversa reikia nutraukti visam laikui. Taikyti klinikiniu požiūriu tinkamą medicininių simptomų valdymą (žr. 4.4 skyrių).
Reikšmingas inkstų funkcijos pokytis lyginant su pradine funkcija ar 3 laipsnio hipokalcemija dėl hiperfosfatemijos.	Gydymą Balversa reikia nutraukti visam laikui. Taikyti klinikiniu požiūriu tinkamą gydymą.

Akių sutrikimo valdymas

Gydymą Balversa reikia nutraukti arba pakeisti atsižvelgiant į erdafitinibo sukeliama toksinį poveikį, kaip aprašyta 3 lentelėje.

3 lentelė. Akių sutrikimų valdymo gairės skiriant Balversa

Sunkumo laipsnis	Balversa dozės keitimas
1-asis laipsnis Be simptomų arba nesunkūs simptomai; tik klinikinis ar diagnostinis stebėjimas arba Amslerio tinklelio testo rezultatų nukrypimai.	Nukreipti oftalmologiniam ištyrimui (OI). Jei OI negalima atlikti per 7 dienas, gydymą Balversa sustabdyti, kol bus atliktas OI. Jei OI nerodo toksinio poveikio akims, toliau skirti Balversa ta pačia doze. Jei po OI yra diagnozuojamas keratitas ar tinklainės sutrikimas (pvz., CSR ^a), gydymą Balversa sustabdyti, kol būklės praeis. Jei po 4 savaičių OI rodo, kad būklė grįžo į pradinį tašką, atnaujinti gydymą kita mažesne doze. Atnaujinus gydymą Balversa, mėnesį kas 1-2 savaites ir toliau atsižvelgiant į klinikinę būklę reikia stebėti, ar vėl neatsinaujina sutrikimai. Jei reiškiniai neatsinaujina, apsvarstyti dozės padidinimą.
2-asis laipsnis Vidutinio sunkumo; riboja pagal amžių tinkamą kasdienę instrumentinę veiklą (ADL).	Nedelsiant laikinai nutraukti Balversa vartojimą ir nukreipti OI. Jei toksinio poveikio akims įrodymų nėra, būklei praėjus gydymą erdafitinibu atnaujinti skiriant kitą mažesnę dozę. Jeigu būklė praėjo (visiškas išgijimas ar stabili būklė ir nėra simptomų) per 4 savaites nuo OI, atnaujinti gydymą Balversa kita mažesne doze. Atnaujinus gydymą Balversa, mėnesį kas 1-2 savaites ir toliau atsižvelgiant į klinikinę būklę stebėti, ar vėl nepasireiškia sutrikimai.
3-iasis laipsnis Sunkus ar mediciniškai reikšmingas, bet grėsmės regėjimui nekelti; apriboja kasdienę su gebėjimu savimi pasirūpinti susijusią veiklą.	Nedelsiant laikinai nutraukti Balversa vartojimą ir nukreipti OI. Jeigu būklė praėjo (visiškas išgijimas ar stabili būklė ir nėra simptomų) per 4 savaites nuo OI, atnaujinti gydymą Balversa 2 lygiais mažesne doze. Atnaujinus gydymą Balversa, mėnesį kas 1-2 savaites ir toliau atsižvelgiant į klinikinę būklę stebėti, ar vėl nepasireiškia sutrikimai. Jei reiškiniai atsinaujina, reikia apsvarstyti gydymo Balversa nutraukimą visam laikui.
4-asis laipsnis Grėsmę regėjimui keliančios pasekmės; aklumas (20 iš 200 ar blogiau).	Gydymą Balversa nutraukti visam laikui. Stebėti iki visiško pasveikimo ar stabilizacijos.

^a CSR - centrinė serozinė retinopatija, žr. 4.4 skyrių

Nagų, odos ir gleivinių pokyčiai

Vartojant Balversa buvo stebėti nagų, odos ir gleivinių pokyčiai. Gydymą Balversa reikia nutraukti arba pakeisti atsižvelgiant į erdafitinibo sukiamą toksinį poveikį, kaip aprašyta 4 lentelėje.

4 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos esant nagų, odos ir gleivinių nepageidaujamų reakcijų vartojant Balversa

Nepageidaujamos reakcijos sunkumas	Balversa
Nagų sutrikimas	Balversa dozės keitimas
1-asis laipsnis	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
2-asis laipsnis	Laikinai nutraukti gydymą Balversa ir įvertinti iš naujo po 1-2 savaičių. Jei pasireiškė pirmą kartą ir pagerėja iki ≤1 laipsnio arba iki pradinės būklės per 2 savaites, atnaujinti gydymą ta pačia doze. Jei tai pasikartojantis reiškinys ar užtrunka ilgiau kaip 2 savaites, kol palengvėja iki ≤1 laipsnio arba iki pradinės būklės, gydymą atnaujinti kita mažesne doze.

3-iasis laipsnis	Laikiniai nutraukti gydymą Balversa ir įvertinti iš naujo po 1-2 savaitių. Kai palengvėja iki ≤ 1 laipsnio ar pradinės būklės, atnaujinti gydymą kitą mažesne doze.
4-asis laipsnis	Nutraukti gydymą Balversa.
<i>Sausa oda ir toksinis poveikis odai</i>	
1-asis laipsnis	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
2-asis laipsnis	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
3-iasis laipsnis	Laikiniai nutraukti gydymą Balversa (iki 28 dienų), kas savaitę iš naujo įvertinti klinikinę būklę. Kai pagerėja iki ≤ 1 laipsnio arba pradinės būklės, gydymą atnaujinti kita mažesne doze.
4-asis laipsnis	Nutraukti gydymą Balversa.
<i>Burnos mukozitas</i>	
1-asis laipsnis	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
2-asis laipsnis	Laikiniai nutraukti gydymą Balversa, jei pacientui kartu yra kitų su erdafitinibu susijusių 2-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų. Laikiniai nutraukti gydymą Balversa, jei pacientui simptomai gydomi jau daugiau kaip savaitę. Jei laikinai nutraukiamas Balversa vartojimas, pakartotinai reikia įvertinti po 1–2 savaitių. Jei toksinis poveikis pasireiškė pirmą kartą ir pagerėja iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinės būklės per 2 savaites, atnaujinti gydymą ta pačia doze. Jei tai pasikartojantis reiškinyss ar užtrunka ilgiau kaip 2 savaites, kol palengvėja iki ≤ 1 laipsnio arba iki pradinės būklės, gydymą atnaujinti kita mažesne doze.
3-iasis laipsnis	Laikiniai nutraukti gydymą Balversa ir klinikinę būklę įvertinti iš naujo po 1–2 savaitių. Kai pagerėja iki ≤ 1 laipsnio arba pradinės būklės, gydymą atnaujinti kita mažesne doze.
4-asis laipsnis	Nutraukti gydymą Balversa.
<i>Burnos sausmė</i>	
1-asis laipsnis	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
2-asis laipsnis	Tęsti gydymą Balversa dabartine doze.
3-iasis laipsnis	Laikiniai nutraukti gydymą Balversa (iki 28 dienų), kas savaitę iš naujo įvertinti klinikinę būklę. Kai pagerėja iki ≤ 1 laipsnio arba pradinės būklės, gydymą atnaujinti kita mažesne doze.

5 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus kitoms nepageidaujamoms reakcijoms vartojant Balversa

Kitos nepageidaujamos reakcijos^a	
3-iojo laipsnio	Laikiniai nutraukti Balversa vartojimą, kol toksinis poveikis sumažės iki 1-ojo laipsnio ar pradinės būklės, tada galima atnaujinti gydymą Balversa kita mažesne doze.
4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą visam laikui.

^a Laipsniai dozės keitimui nurodyti panaudojant Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių Bendrosios terminologijos kriterijus (angl. NCI-CTCAE v5.0).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėmis, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie Balversa vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti skirti kitą gydymą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie Balversa vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra mažai. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti skirti kitą gydymą (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Specifiškai dozės koreguoti senyviems pacientams nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie vyresnius kaip 85 metų pacientus nepakanka.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijai taikomų erdafitinibo indikacijų urotelio karcinomai gydyti nėra. Erdafitinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams (< 18 metų) neištirtas. Informacija apie šiuo metu turimus saugumo duomenis pateikta 4.8 skyriuje.

Vartojimo metodas

Balversa skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti visas su arba be maisto kasdien maždaug tuo pačiu metu.

Dėl stipraus CYP3A4 slopinimo vartojant Balversa reikia vengti vartoti greipfrutų ar Sevilijos apelsinų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Akių sutrikimai

Prieš pradedant gydymą Balversa reikia atlikti pradinę oftalmologinę apžiūrą, įskaitant Amslerio tinklelio testą, fundoskopiją, patikrinti regėjimo aštrumą ir, jei įmanoma, atlikti optinę koherentinę tomografiją (OKT).

Balversa gali sukelti akių sutrikimų, įskaitant centrinę serozinę retinopatiją (CSR) (sugrupuotas terminas, apimantis tinklainės pigmentinio epitelio atšoką [angl. *retinal pigment epithelial detachment, RPED*]), dėl to pasireiškia regėjimo lauko defektas (žr. 4.7 ir 4.8 skyrius). Bendras centrinės serozinės retinopatijos dažnis buvo didesnis ≥ 65 metų pacientams (33,3 %) lyginant su < 65 metų pacientais (28,8 %). Pranešimų apie *RPED* reiškinius dažniau gauta ≥ 65 metų pacientams (6,3 %) lyginant su < 65 metų pacientais (2,1 %). 65-erių metų ir vyresniems pacientams bei pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingų medicininių akių sutrikimų, tokių kaip tinklainės sutrikimai, įskaitant, bet neapsiribojant centrine serozine retinopatija, geltonosios dėmės / tinklainės degeneracija, diabetine retinopatija ir anksčiau pasireiškusia tinklainės atšoka, rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo Balversa metu akių sausmės simptomai pasireiškė 16,7 % pacientų, ir buvo 3-iojo arba 4-ojo laipsnio 0,3 % pacientų (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams reikia profilaktiškai ar gydymui skirti akių raminamųjų preparatų (pvz., reikia dažnai naudoti dirbtines ašaras, drėkinančius ar sutepančius akių gelius ar tepalus), bent jau kas 2 valandas, kai nemiegama. Sunki su gydymu susijusi akių sausmė turi būti įvertinta oftalmologo.

Pirmuosius 4 gydymo mėnesius kas mėnesį, paskui kas 3 mėnesius ir skubiai bet kuriuo metu atsiradus regėjimo simptomų reikia atlikti oftalmologinę apžiūrą, įskaitant Amslerio tinklelio testą (žr. 4.2 skyrių). Jei stebimas bet koks pakitimas, reikia vadovautis 3-ioje lentelėje pateiktomis valdymo gairėmis. Oftalmologinė apžiūra turi apimti regėjimo aštrumo įvertinimą, regos patikrinimą naudojant plyšinę lempą, fundoskopiją ir optinę koherentinę tomografiją. Pacientus, kurie atnaujino gydymą Balversa po akių nepageidaujamo reiškinių, reikia atidžiai stebėti, įskaitant klinikinį oftalmologinį ištyrimą.

Pasireiškus CSR, reikia laikinai nutraukti gydymą Balversa, o jei reiškinys nepraeina per 4 savaites arba yra 4-ojo sunkumo laipsnio, gydymą reikia nutraukti visam laikui. Pasireiškus akių nepageidaujamoms reakcijoms vadovaukitės dozės keitimo gairėmis (žr. 4.2 skyrių „Akių sutrikimo valdymas“).

Hiperfosfatemija

Balversa gali sukelti hiperfosfatemiją. Ilgalaike hiperfosfatemija gali sukelti minkštųjų audinių mineralizaciją, odos kalcinozę, kalceminę neureminę arteriolopatiją (neureminę kalcifilaksiją), hipokalcemiją, anemiją, antrinę hiperparatiroidizmą, raumenų spazmus, traukulių aktyvumą, QT intervalo pailgėjimą ir aritmijas. Pranešimų apie hiperfosfatemiją gauta gydymo Balversa pradžioje, daugiausia reiškinų pasireiškė per pirmuosius 3–4 mėnesius, o 3-iojo laipsnio reiškiniai pasireiškė per pirmąjį mėnesį.

Viso gydymo metu reikia stebėti, ar nepasireiškia hiperfosfatemija. Reikia apriboti fosfatų suvartojimą su maistu (600–800 mg per parą) ir reikia vengti kartu skirti medžiagų, kurios gali padidinti fosfatų koncentraciją kraujo serume, siekiant, kad fosfatų koncentracija kraujo serume būtų $\geq 5,5$ mg/dl (žr. 4.2 skyrių). Erdafitinibo vartojantiems pacientams nerekomenduojama papildomai skirti vitamino D, nes jis gali prisidėti prie fosfatų ir kalcio koncentracijų kraujo serume padidėjimo.

Jei fosfatų koncentracija kraujo serume yra didesnė kaip 7,0 mg/dl, reikia apsvarstyti skirti per burną vartojamo fosfatus surišančio preparato, kol fosfatų koncentracija sumažės iki $<7,0$ mg/dl. Atsižvelgiant į hiperfosfatemijos trukmę ir sunkumą, kaip nurodyta 2-oje lentelėje, reikia apsvarstyti gydymą Balversa laikinai nutraukti, sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas su vaistiniaisiais preparatais, kurie ilgina QT intervalą

Reikia imtis atsargumo priemonių Balversa skiriant kartu su vaistiniaisiais preparatais, ilginančiais QT intervalą arba vaistiniaisiais preparatais, galinčiais sukelti *torsades de pointes*, tokiais kaip IA klasės antiaritmjiniais vaistiniaisiais preparatais (pvz., chinidinu, dizopiramidu) ar III klasės antiaritmjiniais vaistiniaisiais preparatais (pvz., amjodaronu, sotaloliu, ibutilidu), makrolidiniais antibiotikais, SSRI (pvz., citalopramu, escitalopramu), metadonu, moksifloksacinu ir antipsichoziniais vaistiniaisiais preparatais (pvz., haloperidoliu ir tioridazinu).

Hipofosfatemija

Gydymo Balversa metu gali pasireikšti hipofosfatemija. Gydymo erdafitinibu metu ir gydymą pertraukus reikia stebėti fosfatų koncentraciją kraujo serume. Jei fosfatų koncentracija kraujo serume nukrinta žemiau normos, reikia nutraukti fosfatų koncentraciją mažinantį gydymą ir fosfatų ribojimą maiste (jei taikoma). Sunki hipofosfatemija gali pasireikšti sumišimu, traukuliais, židininiais neurologiniais reiškiniais, širdies nepakankamumu, kvėpavimo nepakankamumu, raumenų silpnumu, rabdomiolize ir hemolizine anemija. Dozės keitimo instrukcijos pateikiamos 4.2 skyriuje. 3–4 laipsnio hipofosfatemijos reakcijos pasireiškė 1,0 % pacientų.

Nagų sutrikimai

Gydymo Balversa metu gali labai dažnai pasireikšti nagų sutrikimai, įskaitant onicholizę, nagų spalvos pokytį ir paronichiją (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio nagams požymiai ir simptomai. Pacientams reikia patarti imtis profilaktinių priemonių, tokių kaip gera higienos praktika, nereceptinės

priemonės nagams stiprinti bei stebėjimas, ar nepasireiškia infekcijos požymių. Gydydą Balversa reikia nutraukti ar pakeisti apsižvelgiant į 4 lentelėje aprašytą su erdafitinibu susijusį toksinį poveikį.

Odos sutrikimai

Gydymo Balversa metu labai dažnai gali pasireikšti odos sutrikimai, įskaitant odos sausumą, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromą (angl. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES*), alopeciją ir pruritą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti ir imtis palaikomųjų priemonių, tokių kaip nereikalingo buvimo saulės šviesoje ir per didelio muilo naudojimo bei maudymosi vengimas. Pacientai turi reguliariai naudoti drėkinamąsias priemones ir vengti parfumuotų priemonių. Gydydą Balversa reikia nutraukti arba keisti dozę, remiantis 4 lentelėje aprašytu su erdafitinibu susijusio toksinio poveikio pasireiškimu.

Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos

Dėl galimos fototoksinių reakcijų, susijusių su gydymu Balversa, rizikos, reikia pasirūpinti, kad, būnant saulės šviesoje, pacientas dėvėtų apsauginius drabužius ir (arba) naudotų kremą nuo saulės.

Gleivinės sutrikimai

Gydymo Balversa metu labai dažnai gali pasireikšti stomatitas ir burnos sausmė (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti kreiptis medicininės pagalbos, jei simptomai sunkėja. Pacientus reikia stebėti ir imtis palaikomųjų priemonių, tokių kaip gera burnos higiena, burnos skalavimas maistinės sodos tirpalu 3 ar 4 kartus per parą pagal poreikį ir aštraus ir (arba) rūgštaus maisto vengimas. Gydydą Balversa reikia nutraukti ar pakeisti apsižvelgiant į 4 lentelėje aprašytą su erdafitinibu susijusį toksinį poveikį.

Laboratoriniai tyrimai

Balversa gydomiems pacientams pasireiškė kreatinino koncentracijos padidėjimas, hiponatremija, transaminazių aktyvumo padidėjimas ir anemija (žr. 4.8 skyrių). Siekiant stebėti, ar neatsiranda šių pokyčių, gydymo Balversa metu reguliariai reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą ir biocheminius kraujo serumo tyrimus.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Remiantis veikimo mechanizmu ir reprodukcijos tyrimo su gyvūnais rezultatais, erdafitinibas sukelia toksinį poveikį vaisiui ir yra teratogeniškas (žr. 5.3 skyrių). Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Galinčioms pastoti pacientėms reikia patarti naudoti labai veiksmingą kontracepciją prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios dozės (žr. 4.6 skyrių). Gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės, pacientams vyrams reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepciją (pvz., prezervatyvą) ir nebūti sėklos donorais bei neduoti sėklos išsaugojimo tikslu (žr. 4.6 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Balversa galinčioms pastoti moterims rekomenduojama atlikti didelio jautrumo nėštumo tyrimą.

Vartojimas kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP2C9 ar CYP3A4 inhibitoriais

Balversa vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP2C9 ar stipriais CYP3A4 inhibitoriais reikia koreguoti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais

Balversa nerekomenduojama vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais. Balversa vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais reikia koreguoti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su hormoniniais kontraceptikais

Vartojant kartu Balversa gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Pacientėms, vartojančioms hormoninę kontracepciją, reikia patarti naudoti kitą kontracepcijos metodą, kuriam nedaro įtakos fermentų induktoriai (pvz., nehormoninę gimdos spiralę), ar papildomą nehormoninę kontracepciją (pvz., prezervatyvą), ir ją naudoti gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės (žr. 4.5 ir 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis Balversa

Vidutinio stiprumo CYP2C9 ar stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP2C9 ar stipriu CYP3A4 inhibitoriumi padidino erdafitinibo ekspoziciją ir gali padidinti su vaistiniu preparatu susijusį toksinį poveikį. Vartojant kartu su flukonazolu, vidutinio stiprumo CYP2C9 and CYP3A4 inhibitoriumi, vidutinis erdafitinibo C_{max} ir AUC_{∞} (90 % PI) atitinkamai buvo 121 % (99,9, 147) ir 148 % (120, 182), lyginant su vien erdafitinibo vartojimu. Vartojant kartu su itrakonazolu, stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ir P-gp inhibitoriumi, erdafitinibo C_{max} buvo 105 % (90 % PI: 86,7, 127) ir AUC_{∞} buvo 134 % (90 % PI: 109, 164), lyginant su vien erdafitinibo vartojimu. Reikia apsvarstyti kitų medžiagų, kurios fermentų neslopina arba slopina minimaliai, vartojimą. Jei Balversa yra vartojamas kartu su vidutinio stiprumo CYP2C9 ar stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (tokiu kaip itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, flukonazolas, mikonazolas, ceritinibas, klaritromicinas, telitromicinas, elvitegraviras, ritonaviras, paripreviras, sakvinaviras, nefazodonas, nelfinaviras, tipranaviras, lopinaviras, amjodaronas, piperinas), reikia Balversa dozę sumažinti iki kitos mažesnės dozės, atsižvelgiant į toleravimą (žr. 4.2 skyrių). Jei nutraukiamas vidutinio stiprumo CYP2C9 ar stipraus CYP3A4 inhibitoriaus vartojimas, Balversa dozę galima koreguoti atsižvelgiant į toleravimą (žr. 4.4 skyrių).

Dėl stipraus CYP3A4 slopinimo vartojant Balversa reikia vengti vartoti greipfrutų ar Sevilijos apelsinų (žr. 4.2 skyrių).

Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai

Vartojant kartu su karbamazepinu, stipriu CYP3A4 ir silpnu CYP2C9 induktoriumi, mažėja erdafitinibo ekspozicija. Kai vartojama kartu su karbamazepinu, vidutinė erdafitinibo C_{max} ir AUC_{∞} atitinkamai buvo 65,4 % (90 % PI: 60,8, 70,5) ir 37,7 % (90 % PI: 35,4, 40,2), lyginant su vien erdafitinibo vartojimu. Reikia vengti Balversa skirti su stipriais CYP3A4 induktoriais (tokiais kaip apalutamidas, enzalutamidas, lumakaftoras, ivosidenibas, mitotanas, rifapentinai, rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas ir jonažolės preparatai). Jei Balversa vartojamas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriumi (tokiu, kaip dabrafenibas, bozentanas, cenobamatas, elagoliksas, efavirenzas, etravirinas, lorlatinibas, mitapivatas, modafinilis, peksidartinibas, fenobarbitalis, primidonas, repotrektinibas, rifabutinas, sotorasibas, telotristato etilas), imantis atsargumo priemonių reikia didinti dozę 1–2 mg ir palaipsniui kas dvi-tris savaites pakoreguoti pagal klinikinio nepageidaujamų reakcijų stebėjimo duomenis, neviršyti 9 mg. Jei vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus vartojimas nutraukiamas, Balversa dozę galima pakoreguoti pagal toleravimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Balversa poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pagrindinių CYP izoformų substratai (įskaitant hormoninius kontraceptikus)

Kai vartojama kartu su erdafitinibu, midazolamo (jautraus CYP3A4 substrato) vidutinė C_{max} ir AUC_{∞} atitinkamai buvo 86,3 % (90 % PI: 73,5, 101) ir 82,1 % (90 % PI: 70,8, 95,2), lyginant su vien midazolamo vartojimu. Erdafitinibas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio midazolamo FK. Tačiau negalima atmesti, kad CYP3A4 sužadinimas pavartojus vien Balversa ar Balversa kartu su kitais CYP3A4 induktoriais, gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms reikia patarti naudoti kitą kontracepcijos metodą, kurio neveikia fermentų induktoriai (pvz., nehormoninę gimdos spiralę), ar papildomą nehormoninę kontracepciją (pvz., prezervatyvą) gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės (žr. 4.4 skyrių).

P-glikoproteino (P-gp) substratai

Erdafitinibas yra P-gp inhibitorius. Kartu vartojant Balversa ir P-gp substratus, gali padidėti jų sisteminė ekspozicija. Siekiant sumažinti galimą sąveiką, per burną vartojamus siauro terapinio indekso P-gp substratus (tokius kaip kolchicinas, digoksinas, dabigatranas ir apiksabanas) reikia vartoti likus mažiausiai 6 valandoms iki erdafitinibo vartojimo arba po erdafitinibo vartojimo praėjus mažiausiai 6 valandoms.

Organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) substratai

Kai vartojama kartu su erdafitinibu, metformino (jautraus OCT2 substrato) vidutinė $C_{\max}$ ir AUC_{∞} atitinkamai buvo 109 % (90 % PI: 90,3, 131) ir 114 % (90 % PI: 93,2, 139), lyginant su vien metformino vartojimu. Erdafitinibas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio metformino FK.

Vaistiniai preparatai, galintys pakeisti fosfatų koncentraciją kraujo serume

Balversa vartojantiems pacientams reikia vengti vaistinių preparatų, galinčių pakeisti fosfatų koncentraciją kraujo serume, iki kol 14–21 dieną nuo gydymo pradžios bus įvertinta fosfatų koncentracija kraujo serume, nes tai gali daryti įtaką sprendimui didinti dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Galinčios pastoti moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Remiantis veikimo mechanizmu ir reprodukcijos tyrimų su gyvūnais rezultatais, erdafitinibas gali pakenkti vaisiui, kai jis skiriamas nėščioms moterims. Galinčioms pastoti pacientėms reikia patarti naudoti labai veiksmingą kontracepciją prieš pradedant gydymą, gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės. Gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės pacientams vyrams reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepciją (pvz., prezervatyvą) ir nebūti spermos donorais bei neduoti spermos išsaugojimo tikslu.

Vartojant kartu Balversa gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Pacientėms, vartojančioms hormoninę kontracepciją, reikia patarti naudoti kitą kontracepcijos metodą, kuriam nedaro įtakos fermentų induktoriai (pvz., nehormoninę gimdos spiralę), ar papildomą nehormoninę kontracepciją (pvz., prezervatyvą), ir ją naudoti gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumo tyrimas

Prieš pradedant gydymą Balversa, galinčioms pastoti moterims rekomenduojama atlikti didelio jautrumo nėštumo tyrimą.

Nėštumas

Duomenų apie nėščias moteris, vartojusias erdafitinibo, nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis erdafitinibo veikimo mechanizmu ir reprodukcijos tyrimų su gyvūnais rezultatais, Balversa negalima vartoti nėštumo metu, nebent dėl klinikinės moters būklės reikia gydyti erdafitinibu.

Jei Balversa vartojamas nėštumo metu arba jeigu vartodama Balversa pacientė pastoja, informuokite ją apie galimą žalą vaisiui ir pakonsultuokite apie tai, kokie yra jos galimi klinikiniai ir terapiniai pasirinkimai. Pacientėms reikia patarti, kad, jei gydymo Balversa metu ir 1 mėnesį gydymui pasibaigus pastoja ar įtaria, kad yra nėščios, jos turi kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą.

Žindymas

Duomenų apie tai, ar erdafitinibas išsiskiria į žmogaus pieną, apie erdafitinibo poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai, nėra.

Rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima. Gydymo Balversa metu ir 1 mėnesį nuo paskutiniosios dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie erdafitinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Specialūs gyvūnų vaisingumo tyrimai su erdafitinibu atlikti nebuvo (žr. 5.3 skyrių). Remiantis preliminarium vaisingumo įvertinimu bendruose

tyrimuose su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių) ir erdafitinibo farmakologija, vyrų ir moterų vaisingumo sutrikimo atmeti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Balversa gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gydomo *FGFR* inhibitoriais ir Balversa metu buvo stebėti akių sutrikimai, tokie kaip centrinė serozinė retinopatija ar keratitas. Jei pacientui pasireiškia su gydymu susiję regėjimą veikiančys simptomai, rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, kol reiškiniai išnyks (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo hiperfosfatemija (78,5 %), viduriavimas (55,5 %), stomatitas (52,8 %), burnos sausmė (39,9 %), sumažėjęs apetitas (31,7 %), anemija (28,2 %), odos sausumas (28,0 %), centrinė serozinė retinopatija (28,0 %), vidurių užkietėjimas (27,3 %), disgeuzija (26,3 %), delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas (angl. *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, PPES*) (25,5 %), alopecija (23,2 %), astenija (23,0 %), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (21,7 %), onicholizė (21,7 %), nuovargis (20,3 %) pykinimas (18,6 %), svorio sumažėjimas (18,4 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (18,0 %), akių sausmė (16,7 %), nagų spalvos pokytis (15,9 %), vėmimas (13,8 %), kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje (13,8 %), hiponatremija (13,4 %), paronichija (12,5 %), nagų distrofija (11,9 %), onichomadezė (11,5 %), epistaksė (10,6 %), nagų sutrikimas (10,2 %) ir pilvo skausmas (10,0 %). Dažniausios 3-iojo ar aukštesnio laipsnio NRV buvo stomatitas (10,6 %), hiponatremija (8,8 %), delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas (7,9 %), onicholizė (4,8 %), viduriavimas (4,0 %), hiperfosfatemija (2,9 %), sumažėjęs apetitas (2,5 %) ir nagų distrofija (2,5 %). Dažniau pranešimų apie gydymo metu pasireiškusias 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamas reakcijas (47,6 % lyginant su 43,5 %) ir susijusius sunkius nepageidaujamus reiškinius (14,6 % lyginant su 10,5 %) buvo gauta iš 65 metų ir vyresnių pacientų lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo mažinti dozę, pasireiškė 59,7 % pacientų. Stomatitas (15,4 %), delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas (9,6 %), onicholizė (7,3 %) ir hiperfosfatemija (5,2 %) buvo dažniausi nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo mažinti dozę.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 19,4 % pacientų. Tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (1,7 %) ir stomatitas (1,5 %) buvo dažniausi nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Saugumo duomenys paremti bendrais 479 pacientų, sirgusių vietiškai išplitusia nerezekuotina ar metastazine urotelio karcinoma ir klinikinių tyrimų metu gydytų Balversa, duomenimis. Pacientai buvo gydomi 8 arba 9 mg pradine kartą per parą per burną vartojama Balversa doze. Gydymo trukmės mediana buvo 4,8 mėnesio (intervalas 0,1–43,4 mėnesio).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos klinikinių tyrimų metu, pateiktos toliau esančioje 6 lentelėje pagal dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Endokrininiai sutrikimai	dažnas	hiperparatirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	labai dažnas	hiperfosfatemija, hiponatremija, sumažėjęs apetitas
	dažnas	hiperkalcemija, hipofosfatemija

Nervų sistemos sutrikimai	labai dažnas	disgeuzija
Akių sutrikimai	labai dažnas	centrinė serozinė retinopatija ^a , akių sausmė
	dažnas	opinis keratitas, keratitas, konjunktivitas, kseroftalmija, katarakta, blefaritas, ašarojimo padidėjimas
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	kraujagyslių kalkėjimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	labai dažnas	epistaksė
	dažnas	nosies sausumas
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažnas	viduriavimas, stomatitas ^b , burnos sausmė, vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas
	dažnas	dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažnas	paronichija, onicholizė, onichomadezė, nagų distrofija, nagų sutrikimas, nagų spalvos pokytis, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, alopecija, odos sausumas
	dažnas	onichalgija, nagų lūžinėjimas, nagų gruoblėtumas, odos įtrūkimai, niežėjimas, odos eksfoliacija, kseroderma, hiperkeratozė, odos pažeidimai, egzema, išbėrimas
	nedažnas	kraujavimas iš nago guolio, nagų diskomfortas, odos atrofija, delnų eritema, toksinis poveikis odai
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	dažnas	ūminis inkstų pažeidimas, inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų nepakankamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažnas	kepenų citolizė, kepenų funkcijos sutrikimas, hiperbilirubinemija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažnas	astenija, nuovargis
	nedažnas	gleivinių sausumas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	labai dažnas	anemija
Tyrimai	labai dažnas	svorio sumažėjimas, kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas

^a Centrinė serozinė retinopatija apima tinklainės atšoką, stiklakūnio atšoką, tinklainės edemą, retinopatiją, chorioretinopatiją, tinklainės pigmentinio epitelio atšoką, geltonosios dėmės tinklainės pigmentinio epitelio atšoką, geltonosios dėmės atšoką, serozinę tinklainės atšoką, skystį po tinklaine, tinklainės sustorėjimą, chorioretinitą, serozinę retinopatiją, makulopatiją, choroidinę efuziją, neryškų matymą, regėjimo sutrikimą, sumažėjusį regėjimo aštrumą.

^b Stomatitas apima burnos išopėjimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Centrinė serozinė retinopatija (CSR)

Nepageidaujamos CSR reakcijos pasireiškė 31,5 % pacientų, laiko iki pirmojo bet kokio sunkumo laipsnio reiškinio pasireiškimo mediana buvo 51 dienos (žr. 4.4 skyrių). Dažniausiai buvo pranešama apie tokius reiškinius, kaip neryškų matymą, chorioretinopatiją, sumažėjusį regėjimo aštrumą, regėjimo sutrikimą, tinklainės pigmentinio epitelio atšoką, tinklainės atšoką, retinopatiją ir skystis po tinklaine. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio CSR pasireiškė 2,7 % pacientų. Dauguma centrinės serozinės retinopatijos reiškinių pasireiškė per pirmąsias 90 gydymo dienų. Duomenų rinkimo pabaigoje CSR buvo praėjusi 43,0 % pacientų. Pasireiškus CSR, 11,3 % pacientų buvo laikinai nutrauktas vaistinio preparato dozavimas ir 14,6 % buvo sumažinta dozė. 3,3 % pacientų reikėjo nutraukti gydymą. Balversa dėl tinklainės pigmentinio epitelio atšokos (1,7 %), chorioretinopatijos (0,6 %), sumažėjusio

regėjimo aštrumo (0,6 %), makulopatijos (0,4 %), neryškaus matymo (0,2 %), regėjimo sutrikimo (0,2 %), tinklainės atšokos (0,2 %) ir skysčio po tinklaine (0,2 %).

Kiti akių sutrikimai

Akių sutrikimai (kitokie nei centrinė serozinė retinopatija) pasireiškė 36,3 % pacientų. Dažniausiai buvo pranešama apie akių sausumą (16,7 %) ir konjunktyvitą (9,8 %) ir padidėjusį ašarojimą (9,2 %). Iš pacientų, kuriems atsirado šie reiškiniai, 4,8 % buvo sumažinta dozė ir 6,7 % buvo laikinai nutrauktas vaistinio preparato dozavimas. Dėl akių sutrikimų erdafitinibo vartojimą nutraukė 11,3 % pacientų. Laiko iki pirmųjų akių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 53 dienos (žr. 4.4 skyrių).

Nagų sutrikimai

Apie nagų sutrikimus pranešė 62,6 % pacientų. Dažniausiai buvo pranešta apie tokius sutrikimus, kaip onicholizė (21,7 %), nagų spalvos pokytis (15,9 %), paronichija (12,5 %), nagų distrofija (11,9 %) ir onichomadezė (11,5 %). Nagų sutrikimų dažnis padidėjo po pirmojo gydymo mėnesio. Laiko iki bet kokio laipsnio nagų sutrikimo pasireiškimo mediana buvo 63 dienos.

Odos sutrikimai

Apie odos sutrikimus pranešė 54,5 % pacientų. Dažniausiai buvo pranešama apie odos sausumą (28 %) ir delnų ir padų eritrodizestezijos sindromą (25,5 %). Laiko iki bet kokio laipsnio odos sutrikimo pasireiškimo mediana buvo 47 dienos.

Virškinimo trakto sutrikimai

Apie virškinimo trakto sutrikimus pranešė 83,9 % pacientų. Dažniausiai buvo pranešama apie viduriavimą (55,5 %), stomatitą (52,8 %) ir burnos sausumą (39,9 %). Laiko iki bet kokio laipsnio virškinimo trakto sutrikimo pasireiškimo mediana buvo 15 dienų.

Hiperfosfatemija ir minkštųjų audinių mineralizacija

Erdafitinibas gali sukelti hiperfosfatemiją. Fosfatų koncentracijos padidėjimas yra tikėtinas ir praeinantis farmakodinaminis poveikis (žr. 5.1 skyrių). Hiperfosfatemija kaip nepageidaujamas reiškinys pasireiškė 78,5 % Balversa gydytų pacientų. Apie hiperfosfatemiją buvo pranešta gydymo erdafitinibu pradžioje, 1–2 laipsnio reiškiniai paprastai pasireiškė per pirmus 3 ar 4 mėnesius, o 3 laipsnio – per pirmąjį mėnesį. Laiko iki bet kokio laipsnio hiperfosfatemijos pasireiškimo mediana buvo 16 dienų. 0,2 % pacientų, gydytų Balversa, buvo stebėtas kraujagyslių kalkėjimas (žr. 4.2 skyrių). Hiperkalcemija ir hiperparatirozė buvo stebėtos atitinkamai 6,1 % ir 2,9 % Balversa gydytų pacientų (žr. 2 lentelę ir 4.2 skyrių).

Hipofosfatemija

Erdafitinibas gali sukelti hipofosfatemiją. Hipofosfatemija pasireiškė 5,6 % pacientų. 3–4 laipsnio hipofosfatemijos reakcijos pasireiškė 1,0 % pacientų. Laiko iki 3-ojo laipsnio reakcijų pasireiškimo mediana buvo 140 dienų. Nė vienas reiškinys nebuvo sunkus, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą ar sumažinti dozę. Vaistinio preparato skyrimas laikinai buvo nutrauktas 0,2 % pacientų.

Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai

Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai (kitokie nei hiperfosfatemija, kuri aprašyta atskirai) pasireiškė 53,4 % pacientų. Dažniausi laboratorinių tyrimų pokyčiai, apie kuriuos buvo pranešama, buvo anemija (28,2 % [135 pacientams]; laiko iki pasireiškimo mediana buvo 44 dienos, 38,5 % [52 iš 135] išnyko), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (21,7 % [104 pacientams]; laiko iki pasireiškimo mediana buvo 41 diena; 75 % [78 iš 104] išnyko), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (18 % [86 pacientams]; laiko iki pasireiškimo mediana buvo 37 dienos; 73,3 % [63 iš 86] išnyko), kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje (14,2 % [68 pacientams]; laiko iki pasireiškimo mediana buvo 57 dienos; 44,1 % [30 iš 68] išnyko) ir hiponatremija (13,4 % [64 pacientams] laiko iki pasireiškimo mediana buvo 55 dienos; 51,6 % [33 iš 64] išnyko).

Vaikų populiacija

Klinikiniuose tyrimuose ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai šį vaistinį preparatą vartojant ne pagal patvirtintą indikaciją, gauta pranešimų apie vaikų (< 18 metų), kuriems skirta erdafitinibo, spartesnę augimą ir šlaunikaulio galvos epifiziolizę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Specifinis priešnuodis Balversa perdozavimo atveju nežinomas. Perdozavimo atveju reikia nutraukti Balversa vartojimą ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių, kol sumažės arba praeis klinikinis toksinis poveikis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EN01.

Veikimo mechanizmas

Erdafitinibas yra visų fibroblastų augimo faktoriaus receptorių (angl. *fibroblast growth factor receptor, FGFR*) tirozinkinazės inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Fosfatai kraujo serume

Erdafitinibas padidina fosfatų koncentraciją kraujo serume, tai yra antrinis *FGFR* slopinimo poveikis (žr. 4.2 ir 4.8 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas

Balversa veiksmingumas buvo įvertintas atvirojo daugiacentrio 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimo BLC3001 1 kohorte. Tyrimo tikslas buvo įvertinti bendrąjį išgyvenamumą (BI) lyginant gydymą erdafitinibu su gydymu chemoterapija (docetakseliu arba vinfluninu) pacientams, kuriems buvo diagnozuotas pažengęs (nerezekuotinas ar metastazinis) urotelio vėžys su pasirinktais fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus (FGFR) pakitimais, kurių liga progresavo po 1 arba 2 ankstesnių gydymo būdų, iš kurių bent vieno sudėtyje buvo programuotos ląstelių žūties receptoriaus-1 (PD-1) arba programuotos ląstelių žūties receptoriaus-1(PD-L1) inhibitorius (antikūnai prieš PD-(L)-1) ir jie buvo skirti vietiskai pažengusia nerezekuotina ar metastazine liga sergančiųjų gydymo grupėje. Pacientai, kurie buvo gydyti skiriant neoadjuvantinę arba adjuvantinę chemoterapiją arba imunoterapiją ir jų liga progresavo per 12 mėnesių po paskutiniosios dozės, buvo laikomi gavusiais sisteminį gydymą metastazių atveju. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie per praėjusius 3 mėnesius sirgo nekontroliuojama širdies ir kraujagyslių liga arba kuriems buvo nustatytas 2 ar didesnio laipsnio QTc intervalo pailgėjimas (≥ 481 ms) ir buvo sutrikęs žaizdų gijimas, taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo bet kokio laipsnio centrinė serozinė retinopatija arba tinklainės pigmentinio epitelio atšoka.

Pagrindiniai veiksmingumo duomenys yra pagrįsti 266 pacientų, kurie prieš tai buvo gydyti antikūnų prieš PD-(L)1 vaistiniu preparatu ir kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti erdafitinibą (8 mg, dozė individualiai padidinant iki 9 mg, jei fosfatų koncentracija kraujo serume yra mažesnė kaip 9,0 mg/dl ir nėra su vaistiniu preparatu susijusio toksinio poveikio), lyginant su chemoterapija (75 mg/m² docetakselio kas 3 savaites arba 320 mg/m² vinflunino kas 3 savaites), duomenimis.

Tyrimo duomenimis, tinkami dalyvauti tyrime pacientai turėjo turėti bent 1 iš išvardytų *FGFR* fuzijos variantų: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; arba 1 iš išvardytų *FGFR3* geno mutacijų: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekulinis tinkamumas buvo nustatomas,

remiantis centrinėje (74,6 %) arba vietinėje (25,4 %) laboratorijoje nustatytais *FGFR* duomenimis. Naviko mėginiai centrinėje laboratorijoje buvo tirti dėl genetinių *FGFR* pakitimų, naudojant *Qiagen Therascreen FGFR RQ RT-PCR* rinkinį. Vietiniai istoriniai naviko arba kraujo mėginių tyrimų duomenys buvo pagrįsti vietinėje laboratorijoje naujos kartos sekoskaitos (angl. *next generation sequencing, NGS*) metodu atliktų tyrimų duomenimis. Remiantis nedidelio skaičiaus pacientų, kurie buvo įtraukti remiantis vietinėje laboratorijoje atliktais tyrimais ir turėjo naviko mėginių patvirtinamajam testavimui, buvo stebėtas 75,6 % duomenų sutapimas su centrinėje laboratorijoje atlikto tyrimo duomenimis.

Remiantis tyrime dalyvavusių asmenų kohortos duomenimis, 99,2 % pacientų turėjo genetinių *FGFR* pakitimų (2 pacientai neturėjo *FGFR* pakitimų: 80,8 % pacientų turėjo *FGFR3* mutacijų, 16,5 % pacientų turėjo *FGFR3* fuzijų ir 1,9 % pacientų turėjo ir *FGFR3* mutacijų, ir fuzijų). Pacientų, turinčių *FGFR2* pakitimų, šioje tiriamojoje kohortoje nenustatyta. Navikas, turintis jautrių *FGFR3* genetinių pakitimų – tai navikas, turintis bent 1 iš išvardytų *FGFR* fuzijų: *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BALAP2L1* arba 1 išvardytų *FGFR3* geno mutacijų: R248C, S249C, G370C, Y373C. Visi tiriamosios *FGFR* pakitimų kohortos pacientai turėjo bent 1 *FGFR3* pakitimą. Labiausiai paplitęs pakitimas buvo *FGFR3-S249C* (46,6 %), po to – *FGFR3-Y373C* (16,9 %) ir *FGFR3-TACC3* fuzija (9,8 %).

Demografiniai gydymo erdafitinibu ir chemoterapija grupių duomenys buvo subalansuoti. Amžiaus mediana visos atrankos į tyrimą metu buvo 67 metai (intervalas: 32–86 metai). Dauguma pacientų buvo 65 metų arba vyresni: 19,9 % 65–69 metų; 19,9 % 70–74 metų; 21,1 % 75 metų ir vyresni. Dauguma pacientų buvo vyrai (71,4 %), baltieji (54,1 %) ir iš Europos (60,9 %).

Visiems pacientams buvo diagnozuota pereinamųjų ląstelių karcinoma, nedidelei procentinei pacientų daliai (5,3 %) buvo nedidelių histologinių variantų komponentų (iš viso < 50 %). 33,5 % pacientų pirminė naviko vieta buvo viršutiniame trakte ir 66,5 % – apatiniame. Pacientų pradinis balas Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalėje buvo 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) arba 2 (9,4 %).

Visi pacientai buvo gavę bent 1 pirmesnės eilės gydymą nuo vėžio ir buvo gydyti antikūnų prieš *PD-(L)-1* vaistiniu preparatu. Dažniausiai skirti antikūnų prieš *PD-(L)-1* vaistiniai preparatai buvo pembrolizumabas (35,3 %), avelumabas (22,2 %) ir atezolizumabas (19,5 %). Ankstesnis gydymas chemoterapija buvo nebūtinas, vis dėlto dauguma pacientų (89,1 %) anksčiau buvo skirta bent vienos eilės chemoterapija. Beveik visiems pacientams buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu – platina (89,7 % pacientų erdafitinibo grupėje, chemoterapijos grupėje – 85,4 %): dažniausiai skirta cisplatina (55,9 % pacientų erdafitinibo grupėje, chemoterapijos grupėje – 45,4 %), po to – karboplatina (27,2 % pacientų erdafitinibo grupėje, chemoterapijos grupėje – 31,5 %).

Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo bendrasis išgyvenamumas. Radiografinį atsaką tyrėjai vertino pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų 1.1 versiją (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) iki tol, kol pasireiškė ligos progresavimas, netoleruojamas toksinis poveikis, tiriamasis atšaukė sutikimą dalyvauti tyrime arba gydymas tyrėjo sprendimu buvo nutrauktas, arba tyrimas buvo užbaigtas, atsižvelgiant į tai, kas nutiko pirmiau. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė buvo įtraukti kaip antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai.

Gydymas erdafitinibu statistškai reikšmingai pagerino erdafitinibu gydytų pacientų BI, erdafitinibas, lyginant su chemoterapija, prailgino BI (BI mediana – 12,1, lyginant su 7,8 mėnesio) (žr. 7 lentelę).

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimo BLC3001 1-osios kohortos veiksmingumo rezultatų apžvalga

	Erdaftinibas (N=136)	Chemoterapija (N=130)
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Reiškinų skaičius (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
RS (95 % PI)	0,64 (0,44, 0,93) ^a	

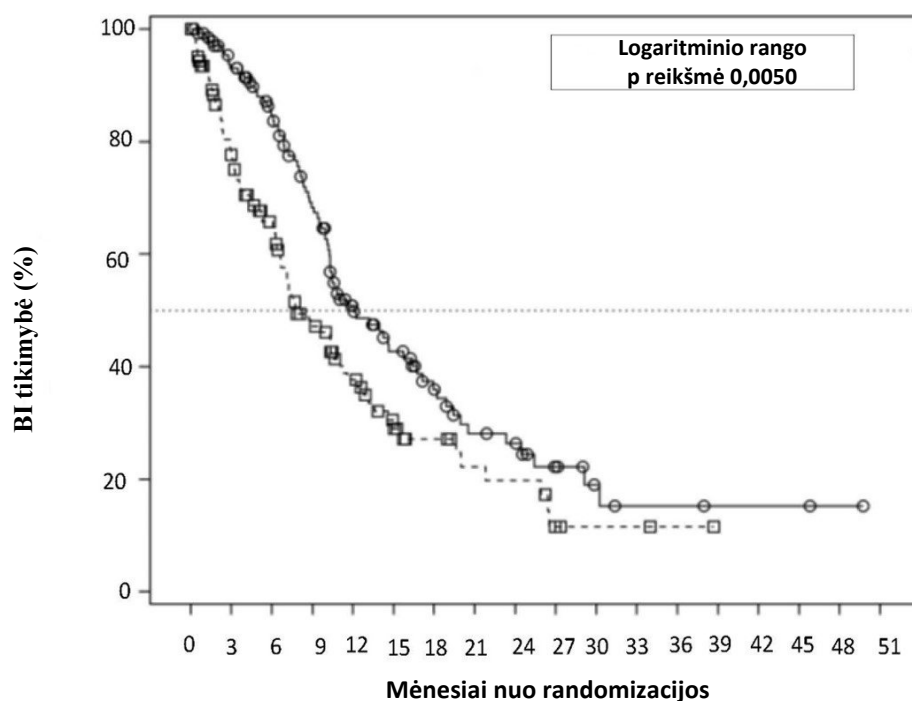
P-reikšmė	0,0050	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)		
Reiškinių skaičius (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
RS (95 % PI)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
P-reikšmė	0,0002	
Objektyvus atsako dažnis (OAD), patvirtintas		
BAD (VA + DA)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Atsako trukmė (AT), tyrėjo įvertinta, patvirtinta		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Visos p-reikšmės, apie kurias buvo pranešta, yra dvipusės.

^a Pateikiami pasikartojantys pasikliautiniai intervalai.

Kaplano-Mejerio BĮ kreivė, vaizduojanti dvi gydymo grupes, pateikiama 1 paveiksle.

1 pav. Kaplano-Mejerio bendrojo išgyvenamumo diagrama – nestratifikuota analizė (tyrimo BLC3001 1-oji kohorta)



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Erdafitinibas	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Chemoterapija	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0
	 Erdafitinibas Chemoterapija																	

Senyvi pacientai

Klinikinio Balversa tyrimo metu 60,9 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni (39,8 % buvo 65 < 75 metų ir 21,1 % pacientų buvo 75 metų ir vyresni). Tarp senyvų ir jaunesnių tyrimo dalyvių bendrai veiksmingumo skirtumo nepastebėta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti erdafitinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis urotelio karcinomos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 ir 4.8 skyriuose).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant nuo 0,5 iki 12 mg vienkartinę ir kartotines dozes vieną kartą per parą, erdafitinibo ekspozicija didėjo proporcingai dozei (didžiausia išmatuotoji koncentracija kraujo plazmoje [C_{max}] ir plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive [angl. *area under the plasma concentration time curve*, AUC]). Nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta po 2 savaičių dozės vartojimo vieną kartą per parą, o vidutinis kaupimosi vėžiu sergančių pacientų organizme koeficientas buvo 4 kartus didesnis. Vartojant 8 mg dozę vieną kartą per parą (siūloma pradinė dozė), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vėžiu sergančių pacientų organizme, vidutiniai (kintamumo koeficientas = angl. *coefficient of variation*, $CV\%$) erdafitinibo C_{max} , AUC_{τ} ir mažiausia išmatuota koncentracija plazmoje (C_{min}) buvo atitinkamai 1 399 ng/ml (50, 8%), 29 268 ng•val./ml (59,9 %) ir 936 ng/ml (64,9 %). Erdafitinibo paros koncentracijų svyravimai kraujo plazmoje buvo nedideli, vidutinis ($CV\%$) didžiausios ir mažiausios koncentracijų santykis nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai dozę vartojant kasdien – 1,47 (23 %).

Absorbcija

Sveikiems savanoriams išgėrus vieną dozę, laiko, per kurį buvo pasiekta didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (t_{max}), mediana buvo 2,5 valandos (intervalas: 2–6 valandos) ir buvo absorbuota beveik visa išgerta dozė.

Maisto poveikis

Sveikiems savanoriams vartojant erdafitinibą nevalgius ir valgant labai riebią maistą, kliniškai reikšmingų C_{max} ir AUC pokyčių nepasireiškė. Erdafitinibą vartojant su labai riebiu maistu, vidutinės AUC_{∞} ir C_{max} reikšmės sumažėjo atitinkamai 6 % ir 14 %. Vartojant su maistu, laiko iki didžiausios koncentracijos atsiradimo (t_{max}) mediana pailgėjo 1,5 valandos (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Vidutinis erdafitinibo pasiskirstymo tūris vėžiu sergančių pacientų organizme buvo 0,411 l/kg. 99,7 % erdafitinibo buvo susijungę su žmogaus plazmos baltymais, daugiausia $\alpha 1$ rūgščiuoju glikoproteinu.

Biotransformacija

Metabolizmas yra pagrindinis erdafitinibo eliminacijos kelias. Žmogaus organizme erdafitinibas yra metabolizuojamas daugiausiai veikiant CYP2C9 ir CYP3A4 į pagrindinį O demetilintą metabolitą. Apskaičiuota, kad CYP2C9 ir CYP3A4 prie bendrojo erdafitinibo klirenso prisideda atitinkamai 39 % ir 20 %. Nepakitęs erdafitinibas buvo pagrindinis su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos dalis kraujo plazmoje, cirkuliuojančių metabolitų nebuvo.

Eliminacija

Vidutinis tariamasis bendrasis erdafitinibo klirensas (CL/F) vėžiu sergančių žmonių organizme buvo 0,362 l/val.

Vidutinis efektyvusis pusinis erdafitinibo eliminacijos laikas vėžiu sergančių žmonių organizme – 58,9 valandos.

Praėjus ne ilgiau 16 dienų po to, kai sveiki savanoriai per burną suvartojo vieną radioaktyviojo žymėtojo [^{14}C]-erdafitinibo dozę, 69 % dozės pasišalino su išmatomis (14–21 % nepakitusio erdafitinibo pavidalu) ir 19 % su šlapimu (13 % nepakitusio erdafitinibo pavidalu).

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų erdafitinibo farmakokinetikos skirtumų atsižvelgiant į amžių (21–92 metai), lytį, rasę (baltųjų, ispanų kilmės ar azijiečių), kūno svorį (36–166 kg), nesunkų / vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą ir nesunkų / vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą stebėta nebuvo.

Vaikų populiacija

Erdafitinibo farmakokinetika vaikams tirta nebuvo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, kliniškai reikšmingų erdafitinibo farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali (90 ml/min. ar didesnis atsižvelgiant į dietą sergant inkstų liga modifikuotas absoliutus glomerulų filtracijos greitis [angl. *glomerular filtration rate modification of diet in renal disease, GFG-MDRD*]), ir tiriamųjų, kuriems pasireiškė nesunkus (absoliutus *GFR-MDRD* nuo 60 iki 89 ml/min.) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (absoliutus *GFR-MDRD* nuo 30 iki 59 ml/min.), nepastebėta. Informacijos apie tiriamuosius, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (absoliutus *GFR-MDRD* mažesnis kaip 30 ml/min.) arba inkstų funkcijos sutrikimas, dėl kurio reikėjo dializės, nėra dėl FK duomenų trūkumo ($n = 7$, 0,8 %).

Sutrikusi kepenų funkcija

Erdafitinibo farmakokinetika buvo tirta dalyvių, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nesunkus ($n = 8$) ar vidutinio sunkumo ($n = 8$) kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), ir sveikų kontrolinės grupės dalyvių, kurių kepenų funkcija buvo normali ($n = 8$), organizme. Dalyvių, kuriems diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, bendrasis AUC_{∞} organizme atitiko atitinkamai 82 % ir 61 % ekspozicijos dalyvių, kurių kepenų funkcija yra normali, organizme. Dalyvių, kuriems diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme bendroji C_{max} atitiko atitinkamai 83 % ir 74 % koncentracijos dalyvių, kurių kepenų funkcija yra normali, organizme. Dalyvių, kuriems diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme laisvas AUC_{∞} atitiko atitinkamai 95 % ir 88 % ekspozicijos dalyvių, kurių kepenų funkcija yra normali, organizme. Dalyvių, kuriems diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme laisva C_{max} atitiko atitinkamai 96 % ir 105 % koncentracijos dalyvių, kurių kepenų funkcija yra normali, organizme. Kliniškai reikšmingų erdafitinibo farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems diagnozuotas nesunkus (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, nepastebėta. Erdafitinibo farmakokinetika tiriamųjų, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nežinoma dėl mažo turimų duomenų kiekio.

Vaistinių preparatų sąveika

P-gp inhibitorių poveikis erdafitinibui

Erdafitinibas yra P-gp substratas. Nesitikima, kad P-gp inhibitoriai kliniškai reikšmingu būdu veiks erdafitinibo FK.

Rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis erdafitinibui

Erdafitinibas pakankamai gerai tirpsta nuo 1 iki 7,4 pH intervale. Nesitikima, kad rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų (pvz., antacidinių, H_2 antagonistų ar protonų siurblio inhibitorių) vartojimas keistų erdafitinibo biologinį prieinamumą.

Sevelamero poveikis erdafitinibui

Kliniškai reikšmingo erdafitinibo farmakokinetikos skirtumo tarp pacientų vartojančių sevelamero, nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Žiurkėms ir šunims duodant kartotines erdafitinibo dozes, pagrindiniai toksinio poveikio radiniai buvo susiję su erdafitinibo, kaip negrįžtamojo *FGFR* inhibitoriaus, farmakologiniu poveikiu, įskaitant neorganinio fosforo ir kalcio koncentracijų padidėjimą kraujo plazmoje, įvairių organų ir audinių ektopinę mineralizaciją, kaulų ir (ar) kremzlių pažeidimą, kai erdafitinibo ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio rekomenduojamą klinikinę dozę, organizme. Žiurkėms buvo

nustatyta ragenos atrofija (ragenos epitelio plonėjimas) ir žiurkėms bei šunims ašarų liaukos atrofija (kailio ir nagų pokyčiai), o taip pat dantų pokyčiai po 3 gydymo mėnesių. Žiurkėms ir šunims buvo pastebėtas fosfatų homeostazės sutrikimas, kai ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, nustatytą vartojant visas tirtas dozes.

Minkštųjų audinių mineralizacija (išskyrus aortos mineralizaciją šunims), chondroidinė displazija žiurkėms ir šunims bei pieno liaukų atrofija žiurkėms iš dalies arba visiškai praėjo 4 savaičių sveikimo be vaistinio preparato laikotarpio pabaigoje.

Erdafitinibas yra vidinis hERG (angl. *human Ether-à-go-go Related Gene*) blokatorius, skatinantis aritmijas ir dėl to anestezijos metu šunims ir jūrų kiaulytėms suleidus jo į veną ir sąmoningam šuniui jo sušėrus pasireiškė pailgėjusi repolarizacija (koreguotas QT intervalas). Poveikio nesukelianti koncentracijas reiškia saugumo ribą, kuri yra 2,4, palyginti su klinicine nepusiausvyrine didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max} , u), kai kartą per parą vartojama paros dozė yra 9 mg.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą kancerogeninį erdafitinibo poveikį, neatlikta. Atlikus standartinius geros laboratorinės praktikos (GLP) genotoksiškumo tyrimus, buvo nuspręsta, kad erdafitinibas genotoksinio poveikio nesukelia.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Erdafitinibas sukėlė teratogeninį ir embriotoksinį poveikį žiurkėms, kai ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Toksinis poveikis vaisiui pasireiškė letenų ir (ar) kojų defektais ir kai kurių didžiųjų kraujagyslių (pvz., aortos) sklaidos trūkumais. Žr. 4.4 ir 4.6 skyrius.

Vaisingumas

Specialių erdafitinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Vis dėlto, 3 mėnesius trukusio bendrojo toksiškumo tyrimo duomenimis, erdafitinibas sukėlė poveikį žiurkių patelių reprodukciniams organams (geltonkūnio nekrozė), kai ekspozicija buvo maždaug tokia, kaip AUC pacientų, vartojančių didžiausią rekomenduojamą 9 mg dozę vieną kartą per parą, organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas (E572)

Manitolis (E421)

Megliuminas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Plėvelė (Opadry amb II)

Glicerolio monokaprilatas, I tipo

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis

Natrio laurilsulfatas

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas (E572)

Manitolis (E421)

Megliuminas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Plėvelė (Opadry amb II)
Glicerolio monokaprilatas, I tipo
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Natrio laurilsulfatas
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Balversa 5 mg plėvelė dengtos tabletės

Tabletės šerdis
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E572)
Manitolis (E421)
Megliuminas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Plėvelė (Opadry amb II)
Glicerolio monokaprilatas, I tipo
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Natrio laurilsulfatas
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukai

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Buteliukas

DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu PP (polipropileno) uždoriu ir indukcinio sandarikliu. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 28, 56 ar 84 plėvelė dengtos tabletės.

3 mg tabletė:

- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 56 plėvelė dengtos tabletės, viename buteliuke yra 56 tabletės.
- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 84 plėvelė dengtos tabletės, viename buteliuke yra 84 tabletės.

4 mg tabletė:

- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 plėvelė dengtos tabletės, viename buteliuke yra 28 tabletės.
- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 56 plėvelė dengtos tabletės, viename buteliuke yra 56 tabletės

5 mg tabletė:

- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės, viename buteliuke yra 28 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2024 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 3 mg (BUTELIUKAS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės
erdafitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg erdafitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1841/003 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/24/1841/004 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

balversa 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 3 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės
erdafitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg erdafitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 tabletės

84 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 4 mg (BUTELIUKAS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės
erdafitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg erdafitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1841/008 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/24/1841/009 56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

balversa 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 4 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės
erdafitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg erdafitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 tabletės

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 5 mg (BUTELIUKAS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Balversa 5 mg plėvele dengtos tabletės
erdafitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg erdafitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1841/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

balversa 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 5 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Balversa 5 mg plėvele dengtos tabletės
erdafitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg erdafitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1841/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės

Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės

Balversa 5 mg plėvele dengtos tabletės

erdafitinibas (*erdafitinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Balversa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Balversa
3. Kaip vartoti Balversa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Balversa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Balversa ir kam jis vartojamas

Balversa yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos erdafitinibo. Jis priklauso vaistų, vadinamų tirozinkinazės inhibitoriais, grupei.

Balversa skirtas gydyti suaugusiųjų urotelio karcinomą (šlapimo pūslės ir šlapimo takų vėžį), kuri yra vietškai išplitusi (išplitusi šalia) ir yra nerezekuotina (tai reiškia, kad negalima pašalinti chirurginiu būdu) ar metastazinė (išplitusi į kitas kūno dalis).

Jis skiriamas, kai vėžiui būdinga:

- pakitimai fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus 3 (angl. *fibroblast growth factor receptor*, *FGFR3*) genuose ir
- po gydymo, žinomo kaip imunoterapija, pablogėjusi būklė.

Balversa turi būti vartojamas tik jei vėžio ląstelėse yra *FGFR3* genų. Prieš pradėdant gydymą gydytojas patikrins, ar yra *FGFR3* geno pakitimų, kad nustatytų, ar šis vaistas Jums tinka.

Veiklioji Balversa medžiaga erdafitinibas veikia organizme blokuodamas baltymus, vadinamus FGFR tirozino kinazėmis. Tai padeda sulėtinti arba sustabdyti vėžio ląstelių, turinčių nenormalių FGFR3 receptorių, atsiradusių dėl *FGFR3* geno pokyčių, augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Balversa

Balversa vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija erdafitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Balversa, jeigu:

- Jums yra padidėjęs fosfatų kiekis kraujyje;
- Jums yra regėjimo ar akių sutrikimų;
- esate nėščia;
- esate galinti pastoti moteris.

Akių (regėjimo) sutrikimai

Balversa didina centrinės serozinės retinopatijos (CSR, būklės, kai susikaupia skystis ir atskiria geltonąją dėmę, centrinę tinklainės dalį akies užpakalinėje dalyje, dėl to matymas tampa neryškus ir išsiskreipia vaizdas) riziką. CSR rizika didesnė 65 metų ir vyresniems žmonėms.

- Prieš pradėdami gydymą Balversa Jums išsamiai ištirs akis, įskaitant regėjimo, tinklainės ir akies struktūros patikrinimą.
- Gydytojas atidžiai stebės Jūsų akis, pirmuosius 4 gydymo mėnesius kartą per mėnesį ir vėliau kas 3 mėnesius patikrindamas akis.
- Jei Jums pasireiškia kokių nors sutrikusio regėjimo simptomų, gydytojas skubiai patikrins akis.
- Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pasireiškia CSR simptomų, įskaitant neryškų matymą arba susilpnėjusį periferinį matymą (šoninį matymą), tamsią dėmę centrinėje regėjimo lauko dalyje, iškreiptą centrinį matymą, kai linijos atrodo kreivos arba sulenktos, objektas atrodo mažesnis arba toliau nei iš tikrųjų, išblukusias spalvas, regėjimo lauke plaukiojančias drumstis ar taškelius, šviesos blyksnius ar jausmą, kad žiūrite pro užuolaidą). Taip pat žr. 4 skyriuje esantį poskyrį „Svarbiausias šalutinis poveikis“.
- Jei gydymo Balversa metu pasireiškia CSR, gydytojas gali laikinai nutraukti gydymą. Jei simptomai neišnyksta per 4 savaites arba yra labai sunkūs, gydytojas gali visai nutraukti gydymą.

Siekiant užkirsti kelią akių sausumui ir jį gydyti, gydymo Balversa metu turite reguliariai naudoti akių lašus ar gelį.

Didelis fosfatų kiekis kraujyje (hiperfosfatemija)

Vartojant Balversa gali padidėti fosfatų kiekis kraujyje (hiperfosfatemija). Tai yra žinomas Balversa šalutinis poveikis, paprastai pasireiškiantis per pirmąsias kelias gydymo savaites. Dėl to Jūsų minkštuosiuose audiniuose gali pradėti kauptis mineralai, tokie kaip kalcis, ir sukelti odos kalcinozę (kalcio susikaupimą odoje, dėl kurio susidaro gumbai ar mazgeliai) ir kalceminę neureminę arteriolopatiją (kitais, neureminę kalcifikaciją, retą odos būklę, dėl kraujagyslėse susikaupusio kalcio sukeliančią skausmingą odos opas).

- Gydytojas gydymo metu stebės fosfatų kiekį Jūsų kraujyje. Jis gali patarti riboti maistą, kuriame yra gausu fosfatų, ir vengti vartoti kitų vaistų, kurie gali padidinti fosfatų kiekį.
- Vartojant Balversa nerekomenduojama vartoti vitamino D papildų, nes jie gali prisidėti prie fosfatų ir kalcio kiekio padidėjimo.
- Jei fosfatų kiekis Jūsų kraujyje per didelis, gydytojas gali pasiūlyti vartoti vaistų šiam kiekiui kontroliuoti.
- Jeigu fosfatų kiekis Jūsų kraujyje pasidaro didelis, gydytojui gali prireikti pakoreguoti Balversa dozę arba visai nutraukti gydymą.
- Sveikatos priežiūros specialistui nedelsiant pasakykite, jei Jums atsirado toliau išvardytų simptomų, kurie gali būti hiperfosfatemijos požymiai:
 - skausmingų odos pažeidimų;
 - raumenų spazmų;
 - aptirpimas ar;
 - dilgčiojimas aplink burną.

Odos sutrikimai

Vartojant Balversą gali pasireikšti niežėjimas, odos sausumas ar paraudimas, patinimas, pleiskanojimas ar skausmingumas, dažniausiai ant plaštakų ar pėdų (delnų ir padų sindromas). Turite stebėti odą ir vengti nereikalingo buvimo saulės šviesoje, per didelio muilo naudojimo ir maudymosi. Turite nuolat naudoti drėkinamąsias priemones ir vengti parfumuotų produktų.

Jautrumas šviesai

Gydymo Balversą metu gali padidėti jautrumas saulės šviesai. Dėl to gali atsirasti odos pažeidimas. Reikia būti atsargiems ir imtis atsargumo priemonių leidžiant laiką lauke saulės šviesoje. Atsargumo priemonės gali apimti odą dengiančių drabužių vilkėjimą ir kremo nuo saulės naudojimą siekiant apsisaugoti nuo žalingų saulės spindulių.

Nagų sutrikimai

Vartojant Balversą Jūsų nagai gali atsiskirti nuo nago guolio, gali pasireikšti infekcija aplink nagą ar pakisti nagų spalva. Stebėkite, ar aplink nagus neatsiranda infekcijos požymių ir profilaktiškai prižiūrėkite nagus, įskaitant gerą higieną ir nereceptinių nagų stiprinančių priemonių naudojimą.

Gleivinės sutrikimai

Vartojant Balversą gali pasireikšti burnos sausmė arba burnoje atsirasti opų. Turite laikytis geros burnos higienos ir Balversą vartojimo metu vengti aštraus ar rūgštaus maisto.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas nėra skirtas vartoti vaikams ir paaugliams, nes nėra daug Balversą vartojimo šioje amžiaus grupėje patirties. Daugiau informacijos pateikta 4 skyriuje.

Kiti vaistai ir Balversa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Balversą vartojimas su tam tikrais kitais vaistais gali turėti įtakos Balversą poveikiui ir gali sukelti šalutinį poveikį.

Toliau išvardyti vaistai gali mažinti Balversą veiksmingumą mažindami Balversą kiekį kraujyje:

- karbamazepinas (epilepsijai gydyti);
- rifampicinas (tuberkuliozei gydyti);
- fenitoinas (epilepsijai gydyti);
- jonažolės (vartojamos depresijai gydyti).

Toliau išvardyti vaistai gali padidinti Balversą šalutinio poveikio reiškinių riziką padidindami Balversą kiekį kraujyje:

- flukonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
- itrakonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ketokonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
- pozakonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
- vorikonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
- mikonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ceritinibas (plaučių vėžiui gydyti);
- klaritromicinas (infekcijoms gydyti);
- telitromicinas (infekcijoms gydyti);
- elvitegraviras (ŽIV gydyti);
- ritonaviras (ŽIV gydyti);
- paritapreviras (hepatitui gydyti);
- sakvinaviras (ŽIV gydyti);
- nefazodonas (depresijai gydyti);
- nelfinaviras (ŽIV gydyti);
- tipranavir (ŽIV gydyti);
- lopinavir (ŽIV gydyti);
- amjodaronas (aritmijoms gydyti);

- piperinas (vartojamas kaip papildas).

Balversa gali padidinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio reiškinių riziką padidindamas šių vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:

- midazolamas (vartojamas esant traukuliams);
- hormoniniai kontraceptikai;
- kolchicinas (podagrai gydyti);
- digoksinas (tam tikroms aritmijoms ar širdies nepakankamumui gydyti);
- dabigatranas (kraujui skystinti);
- apiksabanas (kraujui skystinti).

Balversa vartojimas su maistu

Balversa negalima vartoti su greipfrutais ar Sevilijos (karčiaisiais) apelsinais – negalima tiek jų valgyti, tiek gerti jų sulčių ar vartoti papildų, kuriuose gali būti šių vaisių. Jie gali padidinti Balversa kiekį kraujyje.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, **tai prieš vartodama** šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Informacija moterims

- Nėštumas
 - Balversa gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
 - Nėštumo metu Balversa vartoti negalima nebent gydytojas liepė kitaip.
 - Negalite pastoti gydymo Balversa metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios Balversa dozės.
 - Jei pastojote, nedelsiant praneškite gydytojui.
- Nėštumo tyrimas
 - Prieš pradėdant gydymą Balversa gydytojas Jūsų paprašys atlikti nėštumo tyrimą.
- Kontracepcija
 - Balversa gali sumažinti kai kurių gimstamumo kontrolės metodų veiksmingumą. Pasikalbėkite su gydytoju apie gydymo Balversa metu tinkamiausią gimstamumo kontrolės metodą. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją gydymo Balversa metu ir mažiausiai 1 mėnesį gydymui pasibaigus.
- Žindymo laikotarpis
 - Gydymo Balversa metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios šio vaisto dozės žindyti negalima.

Informacija vyrams

Gydymo Balversa metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios dozės vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą). Taip pat gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutiniosios dozės negalima būti spermos donoru ar išsaugoti spermą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Buvo gauta pranešimų apie vartojantiems Balversa pacientams pasireiškusius akių sutrikimus. Jei Jums pasireiškė sutrikimai, veikiantys regėjimą, kol regėjimas vėl taps normalus, nevairuokite ir nedirbkite su įrankiais ar mechanizmais.

Balversa sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Balversa

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Dozę ir kaip dažnai šį vaistą vartoti nurodys gydytojas.

- Rekomenduojama pradinė vartojama per burną Balversa dozė yra 8 mg kartą per parą.
 - Šiai dozei pasiekti Jums reikės suvartoti vieną 5 mg ir vieną 3 mg tabletę arba dvi 4 mg tabletes.

Po apytiksliai 2 savaičių Balversa vartojimo gydytojas atliks kraujo tyrimą. Jis skirtas patikrinti fosfatų kiekį Jūsų kraujyje.

- Remdamasis šio kraujo tyrimo rezultatais ir tuo, ar Jums pasireiškia šalutinis poveikis, ar ne, gydytojas gali padidinti Jūsų dozę iki 9 mg per parą.

Taip pat gydytojas gali nuspręsti dozę sumažinti, jei Jums pasireiškia tam tikrų šalutinio poveikio reiškinių, tokių kaip opos burnoje, daugiausiai delnų ir padų paraudimas, patinimas, pleiskanojimas ar skausmingumas, nagų atsiskyrimas nuo nago guolio, didelis fosfatų kiekis kraujyje.

Šio vaisto vartojimas

- Nurykite visą Balversa tabletę.
- Galite šį vaistą vartoti su maistu arba be jo.
- Pasistenkite vartoti šį vaistą kasdien tuo pačiu metu. Tai padės neužmiršti išgerti vaistų.
- Jei vemiate, kitos tabletės nebegerkite. Kitą dozę vartokite kitą dieną įprastu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę Balversa dozę

Jeigu suvartojote per daug Balversa, skambinkite gydytojui arba iškart vykite į artimiausią ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Balversa

- Jei praleidote dozę, suvartokite ją kuo greičiau dar tą pačią dieną. Kitą dieną vartokite įprastinę Balversa dozę.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Balversa

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nebent taip liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Svarbiausias šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebite kurį nors iš toliau išvardytų sunkių šalutinių poveikių:

Centrinė serozinė retinopatija (labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Toliau išvardyti simptomai gali būti CSR požymiai:

- Neryškus matymas ar pablogėjęs periferinis (šoninis) matymas;
- tamsi dėmė regėjimo lauko centre;
- iškreiptas centrinis matymas, kai linijos atrodo kreivos arba sulenktos;
- objektas atrodo mažesnis arba toliau nei iš tikrųjų;
- išblukusios spalvos;
- regėjimo lauke plaukiojančios drumtsys ar taškeliai, šviesos blyksniai ar jausmas, kad žiūrite pro užuolaidą.

Hiperfosfatemija (labai dažnas šalutinio poveikio reiškiny: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Toliau pateiktas simptomas gali būti hiperfosfatemijos požymis:

- didelis fosfatų kiekis kraujyje.

Nagų sutrikimai (labai dažnas šalutinio poveikio reiškiny: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Toliau išvardyti simptomai gali būti nagų sutrikimo požymiai:

- nagų atsiskyrimas nuo nago guolio (onicholizė);
- odos aplink nagą infekcija (paronichija);
- nagų formavimosi sutrikimas (nagų sutrikimas);
- nagų spalvos pokytis (pakitusi nago spalva).

Odos sutrikimai (labai dažnas šalutinio poveikio reiškiny: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Toliau išvardyti simptomai gali būti odos sutrikimų požymiai:

- daugiausia delnų ar padų paraudimas, patinimas, lupimasis ar skausmingumas (delnų ir padų sindromas);
- plaukų praradimas (alopecija);
- sausa oda.

Gleivinės sutrikimai (labai dažnas šalutinio poveikio reiškiny: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Toliau išvardyti simptomai gali būti gleivinės sutrikimų požymiai:

- opos burnoje (stomatitas);
- sausa oda.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebite kurį nors iš pirmiau išvardytų centrinės serozinės retinopatijos, hiperfosfatemijos, nagų sutrikimų, odos sutrikimų ar gleivinės sutrikimų požymių. Gydytojas gali liepti nebervartoti Balversa arba, jei Jums pasireiškia akių ar regėjimo sutrikimai, nusiųsti Jus pas specialistą.

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti nurodytu dažniu:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- sumažėjęs apetitas;
- skonio pojūčio pokyčiai, kai maistas įgauna metalo, rūgštų ar kartų skonį (disgeuzija);
- svorio sumažėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- blogumo jausmas (pykinimas);
- vėmimas;
- skrandžio skausmas;
- akių sausmė;
- silpnumas ir didelis nuovargis;
- mažas natrio kiekis kraujyje (hiponatremija);
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (padidėjęs kreatinino kiekis);
- padidėjęs kepenų fermento alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje (padidėjęs ALT aktyvumas);
- padidėjęs kepenų fermento aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje (padidėjęs AST aktyvumas);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- kraujavimas iš nosies (epistaksė).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skausmingi nagai;
- nago ar nagų gruoblėtumas ar lūžinėjimas;
- labai sausa oda;
- suskilinėjusi, sustorėjusi ar pleiskanojanti oda;
- niežėjimas ar niežintis odos išbėrimas (egzema);
- nenormalus odos augimas ar išvaizda;
- išbėrimas;
- akių sausmė ar uždegimas (konjunktyvitas);
- priekinės akies dalies (ragenos) opos ar uždegimas;
- akies lęšiuko sudrumstėjimas (katarakta);
- raudoni ir patinę akių vokai;
- akių ašarojimas;
- didelis kalcio kiekis kraujyje;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje;
- nosies sausumas;
- nevirškinimas (dispepsija);
- staigus inkstų funkcijos sutrikimas;
- padidėjęs paratiroidinio hormono (PTH) kiekis (hiperparatiroidizmas);
- inkstų nepakankamumas;
- inkstų sutrikimai (inkstų funkcijos sutrikimai);
- kepenų pažeidimas (kepenų citolizė);
- kepenų funkcijos sutrikimas;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje.

Nedažni reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujavimas po nagų;
- nago diskomfortas ar skausmas;
- odos reakcija;
- odos suplonėjimas;
- delnų paraudimas;
- gleivinių sausumas (įskaitant nosies, burnos, akių, makšties);
- kalcio sankaupos kraujagyslėse, kurios gali sukelti kaujo krešulius, odos opas ir sunkias infekcijas.

Jeigu pasireiškia koks nors pirmiau išvardytas šalutinis poveikis, pasikalbėkite su gydytoju.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Vaikams (< 18 metų) Balversa gali sukelti spartesnę augimą, nereguliarių klubo sąnario augimą arba pažeidimą. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškia klubo ar kelio skausmas arba be priežasties prasideda šlubavimas, pasitarkite su savo gydytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Balversa

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio vaisto nevartokite, jei pakuotė pažeista ar pažeista apsauga nuo atidarymo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Balversa sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra erdafitinibas.
- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg, 4 mg arba 5 mg erdafitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E572), manitolis (E421), megliuminas ir mikrokristalinė celiuliozė (E460).
 - Plėvelė (Opadry amb II): glicerolio monokaprilatas, I tipo, iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, natrio laurilsulfatas, talkas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 4 mg ir 5 mg tabletėse), juodasis geležies oksidas (E172) (tik 5 mg tabletėse).

Balversa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Balversa 3 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje įspausas užrašas „3“, kitoje pusėje – „EF“.

Balversa 4 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje įspausas užrašas „4“, kitoje pusėje – „EF“.

Balversa 5 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje įspausas užrašas „5“, kitoje pusėje – „EF“.

Balversa plėvele dengtos tabletės tiekiamos vaikų sunkiai atidaromais buteliukais. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Buteliukas:

Tabletės tiekiamos plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 28, 56 arba 84 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

3 mg tabletė:

- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į vieną buteliuką po 56 tabletes.
- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 84 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į vieną buteliuką po 84 tabletes.

4 mg tabletė:

- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į vieną buteliuką po 28 tabletes.
- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į vieną buteliuką po 56 tabletes.

5 mg tabletė:

- Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės, supakuotos į vieną buteliuką po 28 tabletes.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.