

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Balversa 3 mg tabletki powlekane
Balversa 4 mg tabletki powlekane
Balversa 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Balversa 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg erdafitynibu.

Balversa 4 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg erdafitynibu.

Balversa 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg erdafitynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Tabletki 3 mg

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 7,6 mm z wytłoczonym napisem „3” po jednej stronie i „EF” po drugiej stronie.

Tabletki 4 mg

Pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 8,1 mm z wytłoczonym napisem „4” po jednej stronie i „EF” po drugiej stronie.

Tabletki 5 mg

Brązowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 8,6 mm z wytłoczonym napisem „5” po jednej stronie i „EF” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. urothelial carcinoma, UC), z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Balversa powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa lekarz musi uzyskać potwierdzenie występowania wrażliwej (wrażliwych) mutacji genu FGFR3 (patrz punkt 5.1) ocenione za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) posiadającego oznakowanie CE i odpowiadającego zamierzonemu celowi. Jeśli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* oznaczony znakiem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Balversa wynosi 8 mg doustnie raz na dobę.

Dawka ta powinna zostać utrzymana, a stężenie fosforanów w surowicy należy ocenić między 14 a 21 dniem po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększyć do 9 mg raz na dobę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l), i nie występuje toksyczność polekowa. Jeśli stężenie fosforanów wynosi 9,0 mg/dl lub więcej, należy zastosować odpowiednie modyfikacje dawki podane w tabeli 2. Po 21. dniu stężenie fosforanów w surowicy nie powinno wpływać na decyzję o zwiększaniu dawki.

Jeśli wystąpią wymioty w dowolnym momencie po przyjęciu produktu Balversa, kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Balversa, można ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Następnego dnia należy wznowić regularne dawkowanie produktu Balversa. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmniejszanie dawki i postępowanie z działaniami niepożądanymi

Zalecany schemat zmniejszania dawki znajduje się w tabelach od 1 do 5.

Tabela 1: Schemat zmniejszania dawki produktu Balversa

Dawka	1. redukcja dawki	2. redukcja dawki	3. redukcja dawki	4. redukcja dawki	5. redukcja dawki
9 mg → (np. trzy tabletki 3 mg)	8 mg (np. dwie tabletki 4 mg)	6 mg (dwie tabletki 3 mg)	5 mg (jedna tabletki 5 mg)	4 mg (jedna tabletki 4 mg)	Stop
8 mg → (np. dwie tabletki 4 mg)	6 mg (dwie tabletki 3 mg)	5 mg (jedna tabletki 5 mg)	4 mg (jedna tabletki 4 mg)	Stop	

Postępowanie w przypadku hiperfosfatemii

Hiperfosfatemia jest spodziewanym, przemijającym działaniem farmakodynamicznym inhibitorów FGFR (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Należy oceniać stężenie fosforanów przed podaniem pierwszej dawki, a następnie kontrolować co miesiąc. W przypadku podwyższonego stężenia fosforanów u pacjentów leczonych produktem Balversa należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki zawartymi w tabeli 2. W przypadku utrzymującego się podwyższonego stężenia fosforanów należy rozważyć dodanie produktu wiążącego fosforany niezawierającego wapnia (np. węglanu sewelameru) (patrz tabela 2).

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki na podstawie stężenia fosforanów w surowicy przy stosowaniu produktu Balversa po zwiększeniu dawki

Stężenie fosforanów w surowicy	Postępowanie z produktem Balversa
W przypadku stężenia fosforanów $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), należy ograniczyć spożycie fosforanów do 600-800 mg/dobę.	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Kontynuować leczenie produktem Balversa. Rozpocząć podawanie z jedzeniem produktu wiążącego fosforany, aż stężenie fosforanów wyniesie <7,00 mg/dl. Zmniejszenie dawki należy wdrożyć w przypadku utrzymującego się stężenia fosforanów w surowicy $\geq 7,00$ mg/dl przez okres 2 miesięcy lub w przypadku wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych lub dodatkowych zaburzeń elektrolitowych związanych z przedłużającą się hiperfosfatemią.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Wstrzymać leczenie produktem Balversa do czasu powrotu stężenia fosforanów w surowicy do wartości <7,00 mg/dl (zalecane cotygodniowe badania). Rozpocząć podawanie z jedzeniem produktu wiążącego fosforany, aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do wartości <7,00 mg/dl. Ponownie rozpocząć leczenie na tym samym poziomie dawki (patrz tabela 1). Zmniejszenie dawki należy wdrożyć w przypadku utrzymywania się stężenia fosforanów w surowicy na poziomie $\geq 9,00$ mg/dl przez okres 1 miesiąca lub w przypadku wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych lub dodatkowych zaburzeń elektrolitowych związanych z przedłużającą się hiperfosfatemią.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Wstrzymać leczenie produktem Balversa do czasu powrotu stężenia fosforanów w surowicy do wartości <7,00 mg/dl (zalecane cotygodniowe badania). Ponownie rozpocząć leczenie na pierwszym zmniejszonym poziomie dawki (patrz tabela 1). Jeśli stężenie fosforanów w surowicy $\geq 10,00$ mg/dl utrzymuje się przez >2 tygodnie, produkt Balversa należy odstawić na stałe. Leczenie objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).
Znacząca zmiana wyjściowej czynności nerek lub hipokalcemia stopnia 3. spowodowana hiperfosfatemią.	Odstawić na stałe produkt Balversa. Postępowanie medyczne zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń wzroku

Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 3.

Tabela 3: Wytyczne dotyczące postępowania z zaburzeniami wzroku podczas stosowania produktu Balversa

Stopień nasilenia	Postępowanie z dawką produktu Balversa
Stopień 1. Bezobjawowe lub łagodne objawy; tylko obserwacje kliniczne lub diagnostyczne, lub nieprawidłowy wynik testu siatki Amslera.	Skierować na badanie okulistyczne. Jeśli badanie okulistyczne nie może zostać przeprowadzone w ciągu 7 dni, należy wstrzymać stosowanie produktu Balversa do czasu jego przeprowadzenia. Jeśli nie ma dowodów na toksyczność dla oczu w badaniu okulistycznym, należy kontynuować podawanie produktu Balversa w tej samej dawce. Jeśli na podstawie badania okulistycznego rozpoznano zapalenie rogówki lub nieprawidłowości siatkówki (np. CSR ^a), należy wstrzymać podawanie produktu Balversa do czasu ich ustąpienia. Jeśli objawy ustąpią w ciągu 4 tygodni od badania okulistycznego, leczenie należy wznowić od następnej niższej dawki. Po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Balversa należy monitorować nawrót choroby co 1-2 tygodnie przez miesiąc, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych. W przypadku braku nawrotu należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki.
Stopień 2. Umiarkowany; ograniczenie instrumentalnych czynności życia codziennego odpowiednich dla wieku.	Natychmiast wstrzymać podawanie produktu Balversa i skierować na badanie okulistyczne. Jeśli nie ma dowodów na toksyczność dla oczu, po ustąpieniu objawów należy wznowić terapię erdafitynibem od następnej niższej dawki. W przypadku ustąpienia objawów (całkowite ustąpienie lub stabilizacja i brak objawów) w ciągu 4 tygodni od badania okulistycznego, należy wznowić leczenie produktem Balversa w kolejnej niższej dawce. Po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Balversa należy monitorować nawrót choroby co 1 do 2 tygodni przez miesiąc, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych.
Stopień 3. Ciężkie lub istotne medycznie, ale niezagrażające bezpośrednio wzrokowi; ograniczające samodzielne czynności życia codziennego.	Natychmiast wstrzymać podawanie produktu Balversa i skierować na badanie okulistyczne. Jeśli objawy ustąpią (całkowite ustąpienie lub stabilizacja i brak objawów) w ciągu 4 tygodni, leczenie produktem Balversa można wznowić w dawce o 2 poziomy niższej. Po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Balversa należy monitorować nawrót choroby co 1 do 2 tygodni przez miesiąc, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych. W przypadku nawrotu należy rozważyć trwałe odstawienie produktu Balversa.
Stopień 4. Konsekwencje zagrażające wzrokowi; ślepotą (20/200 lub gorsza).	Trwałe zaprzestanie stosowania produktu Balversa. Kontrolować do całkowitego ustąpienia lub stabilizacji.

^a CSR - centralna retinopatia surowicza, patrz punkt 4.4.

Zmiany paznokci, skóry i błon śluzowych

Podczas stosowania produktu Balversa obserwowano zmiany dotyczące paznokci, skóry i błon śluzowych. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących paznokci, skóry i błon śluzowych podczas stosowania produktu Balversa

Nasilenie działań niepożądanych	Balversa
<i>Zaburzenia paznokci</i>	<i>Postępowanie z dawką produktu Balversa</i>
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa z ponowną oceną za 1-2 tygodnie. Jeśli wystąpi po raz pierwszy i zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . lub wyjściowego w ciągu 2 tygodni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zdarzenie nawraca lub trwa >2 tygodnie, i zmniejszy się do $\leq$ stopnia 1. lub wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa, z ponowną oceną za 1-2 tygodnie. Po zmniejszeniu objawów do stopnia ≤ 1 . lub wartości wyjściowej należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 4.	Zaprzestać stosowania produktu Balversa.
<i>Sucha skóra i toksyczność dla skóry</i>	
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa (do 28 dni) z cotygodniową ponowną oceną stanu klinicznego. Po zmniejszeniu objawów do stopnia ≤ 1 . lub wartości wyjściowej należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 4.	Zaprzestać stosowania produktu Balversa.
<i>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</i>	
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Wstrzymać leczenie produktem Balversa, jeśli u pacjenta występują jednocześnie inne działania niepożądane stopnia 2. związane z erdafitynibem. Wstrzymać leczenie produktem Balversa, jeśli pacjent był już leczony z powodu objawów przez ponad tydzień. Jeśli leczenie produktem Balversa zostanie wstrzymane, należy ponownie ocenić stan za 1-2 tygodnie. Jeśli jest to pierwsze wystąpienie toksyczności i nasilenie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . lub wyjściowego w ciągu 2 tygodni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zdarzenie nawraca lub trwa >2 tygodnie, i zmniejszy się do $\leq$ stopnia 1. lub wyjściowego, należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa, ponownie oceniając stan kliniczny za 1-2 tygodnie. Po ustąpieniu objawów do stopnia ≤ 1 . lub wartości wyjściowej należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.

Stopień 4.	Zaprzestać stosowania produktu Balversa.
<i>Suchość w jamie ustnej</i>	
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa (do 28 dni), z cotygodniową ponowną oceną stanu klinicznego. Po zmniejszeniu objawów do stopnia ≤ 1 . lub wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.

Tabela 5: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Balversa

Inne działania niepożądane^a	
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa do czasu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub wyjściowego, a następnie można wznowić podawanie produktu Balversa w kolejnej niższej dawce.
Stopień 4.	Na stałe zaprzestać stosowania.

^a Dostosowanie dawki oceniano przy użyciu wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute dla zdarzeń niepożądanych (NCI CTCAEv5.0).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych (PK) nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących stosowania produktu Balversa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć alternatywne leczenie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Balversa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć alternatywne leczenie (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. (patrz punkt 5.2).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie erdafitynibu w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka urotelialnego.

Sposób podawania

Produkt Balversa jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Podczas stosowania produktu Balversa należy unikać spożywania grejpfrutów i pomarańczy sewilek ze względu na silne hamowanie CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby oczu

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa należy wykonać wyjściowe badanie okulistyczne, w tym test siatki Amslera, fundoskopię, badanie ostrości wzroku oraz, jeśli jest dostępne, optyczną koherentną tomografię (ang. *optical coherence tomography*, OCT).

Balversa może powodować choroby oczu, w tym centralną retinopatię surowiczą (ang. *central serous retinopathy*, CSR) (zgrupowany termin obejmujący odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED)), powodujące ubytki pola widzenia (patrz punkty 4.7 i 4.8). Ogólna częstość występowania centralnej retinopatii surowiczej była wyższa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (33,3%) w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat (28,8%). Zdarzenia RPED zgłaszano częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (6,3%) w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat (2,1%). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów w wieku 65 lat i starszych, a także pacjentów z klinicznie istotnymi chorobami oczu, takimi jak choroby siatkówki, w tym między innymi centralna retinopatia surowicza, zwyrodnienie plamki żółtej/siatkówki, retinopatia cukrzycowa i wcześniejsze odwarstwienie siatkówki (patrz punkt 4.8).

Objawy suchego oka wystąpiły u 16,7% pacjentów podczas leczenia produktem Balversa i u 0,3% pacjentów były stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8). Wszyscy pacjenci powinni stosować profilaktykę suchego oka lub leczenie z użyciem środków łagodzących objawy (na przykład sztuczne łzy, nawilżające lub natłuszczające żele lub maści do oczu) przynajmniej co 2 godziny w czasie aktywności. Ciężkie przypadki suchego oka związane z leczeniem powinny być oceniane przez okulistę.

Należy przeprowadzać comiesięczne badania okulistyczne, w tym badanie siatki Amslera w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące, a także w trybie pilnym w przypadku wystąpienia objawów ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.2). W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nieprawidłowości, należy postępować zgodnie z wytycznymi podanymi w tabeli 3. Badanie okulistyczne powinno obejmować ocenę ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, fundoskopię i optyczną koherentną tomografię. Pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli stosowanie produktu Balversa po wystąpieniu działań niepożądanych dotyczących oczu, należy bardzo dokładnie kontrolować, w tym wykonując kliniczne badania okulistyczne.

Należy przerwać stosowanie produktu Balversa w przypadku wystąpienia CSR i odstawić go na stałe, jeśli CSR nie ustąpi w ciągu 4 tygodni lub jeśli jego nasilenie osiągnie stopień 4. W przypadku działań niepożądanych dotyczących oczu należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2, Postępowanie w przypadku chorób oczu).

Hiperfosfatemia

Produkt leczniczy Balversa może powodować hiperfosfatemię. Długotrwała hiperfosfatemia może prowadzić do mineralizacji tkanek miękkich, kalcynozy skóry, kalcyfilaksji nieuremicznej, hipokalcemii, niedokrwistości, wtórnej nadczynności przytarczyc, skurczów mięśni, drgawek, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca. Hiperfosfatemię zgłaszano we wczesnym okresie leczenia produktem Balversa, przy czym większość zdarzeń występowała w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy, a zdarzenia stopnia 3. występowały w ciągu pierwszego miesiąca.

Należy kointrolować hiperfosfatemię przez cały okres leczenia. Należy ograniczyć spożycie fosforanów w diecie (600-800 mg na dobę) i unikać jednoczesnego stosowania leków, które mogą zwiększać stężenie fosforanów w surowicy gdy stężenie fosforanów w surowicy wynosi $\geq 5,5$ mg/dl (patrz punkt 4.2). Suplementacja witaminą D u pacjentów otrzymujących erdafitynib nie jest zalecana ze względu na potencjalny wpływ na zwiększenie stężenia fosforanów i wapnia w surowicy.

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy przekracza 7,0 mg/dl, należy rozważyć dodanie doustnego produktu wiążącego fosforany do czasu powrotu stężenia fosforanów w surowicy do $< 7,0$ mg/dl. Należy rozważyć przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwałe odstawienie produktu Balversa w zależności od czasu trwania i nasilenia hiperfosfatemii zgodnie z tabelą 2 (patrz punkt 4.2).

Stosowanie z produktami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Balversa z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub produktami leczniczymi mogącymi wywoływać torsades de pointes, takimi jak przeciwartmyczne produkty lecznicze klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, ibutyliid), antybiotyki makrolidowe, SSRI (np. cytalopram, escitalopram), metadon, moksyflokscyna i leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol i tiorydazyna).

Hipofosfatemia

Podczas leczenia produktem Balversa może wystąpić hipofosfatemia. Należy kontrolować stężenie fosforanów w surowicy podczas leczenia erdafitynibem i podczas przerw w leczeniu erdafitynibem. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy spadnie poniżej normy, należy przerwać terapię obniżającą stężenie fosforanów i ograniczenia fosforanów w diecie (jeśli dotyczy). Ciężka hipofosfatemia może objawiać się dezorientacją, drgawkami, ogniskowymi objawami neurologicznymi, niewydolnością serca, niewydolnością oddechową, osłabieniem mięśni, rabdomiolizą i niedokrwistością hemolityczną. Modyfikacja dawki - patrz punkt 4.2. Reakcje hipofosfatemii były stopnia 3-4. u 1,0% pacjentów.

Zaburzenia paznokci

Zaburzenia paznokci, w tym onycholiza, odbarwienie paznokci i zanokcica, mogą występować bardzo często podczas leczenia produktem Balversa (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksycznego działania na paznokcie. Pacjentom należy zalecić leczenie zapobiegawcze, takie jak dobre praktyki higieniczne, dostępne bez recepty środki wzmacniające paznokcie w razie konieczności oraz kontrolę pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Zaburzenia skóry

Zaburzenia skóry, w tym suchość skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *palmar-plantar erythrodysaesthesia*, PPES), łysienie i świąd mogą występować bardzo często podczas leczenia produktem Balversa (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować i zapewnić im opiekę wspomagającą, taką jak unikanie niepotrzebnej ekspozycji na światło słoneczne oraz nadmiernego stosowania mydła i kąpieli. Pacjenci powinni regularnie stosować środki nawilżające i unikać produktów perfumowanych. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Reakcje nadwrażliwości na światło

Należy zachować ostrożność podczas ekspozycji na słońce, nosząc odzież ochronną i (lub) filtry przeciwsłoneczne ze względu na potencjalne ryzyko reakcji fototoksycznych związanych z leczeniem produktem Balversa.

Zaburzenia błony śluzowej

Zapalenie jamy ustnej i suchość w jamie ustnej mogą występować bardzo często podczas leczenia produktem Balversa (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy doradzić, aby w przypadku nasilenia się objawów zwrócili się o pomoc lekarską. Pacjentów należy kontrolować i zapewnić im leczenie wspomagające, takie jak odpowiednia higiena jamy ustnej, płukanie jamy ustnej sodą oczyszczoną 3 lub 4 razy na dobę w razie konieczności oraz unikanie pikantnych i (lub) kwaśnych pokarmów. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Badania laboratoryjne

U pacjentów otrzymujących produkt Balversa zgłaszano zwiększenie stężenia kreatyniny, hiponatremię, zwiększenie aktywności aminotransferaz i niedokrwistość (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem Balversa należy regularnie kontrolować morfologię krwi i skład chemiczny surowicy w celu monitorowania tych zmian.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

W oparciu o mechanizm działania i wyniki badań na zwierzętach dotyczących reprodukcji, erdafitynib jest embriotoksyczny i teratogeny (patrz punkt 5.3). Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy zalecić pacjentkom w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6). Należy zalecić pacjentom płci męskiej stosowanie skutecznej antykoncepcji (np. prezerwatywy) i nie oddawanie i nie przechowywanie nasienia w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa (patrz punkt 4.6).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego z użyciem wysoce czułego testu.

Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu Balversa z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub silnymi inhibitorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Balversa z silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie produktu Balversa z umiarkowanymi induktorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Jednoczesne stosowanie produktu Balversa może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentkom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie alternatywnego środka antykoncepcyjnego, na który nie mają wpływu induktory enzymów (np. niehormonalnej wkładki wewnątrzmacicznej) lub dodatkowego niehormonalnego środka antykoncepcyjnego (np. prezerwatywy) podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkowa powlekana zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Balversa

Umiarkowane inhibitory CYP2C9 lub silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększa ekspozycję na erdafitynib i może prowadzić do nasilenia toksyczności związanej z lekiem. Średnie współczynniki (90% CI) dla C_{max} i AUC_{∞} erdafitynibu wynosiły odpowiednio, 121% (99,9, 147) i 148% (120, 182), podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4, w porównaniu z erdafitynibem w monoterapii. C_{max} erdafitynibu wynosiło 105% (90% CI: 86,7, 127), a AUC_{∞} wynosiło 134% (90% CI: 109, 164) podczas jednoczesnego podawania z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4 i inhibitorem P-gp, w porównaniu z erdafitynibem w monoterapii. Należy rozważyć alternatywne leki bez potencjału lub z minimalnym potencjałem hamowania enzymów. Jeśli produkt Balversa jest podawany jednocześnie z umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 lub silnym inhibitorem CYP3A4 (takim jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, flukonazol, mikonazol, certynib, klarytromycyna, telitromycyna, elwitegrawir, rytonawir, parytaprewir, sakwinawir, nefazodon, nelfinawir, typranawir, lopinawir, amiodaron, piperyna), należy zmniejszyć dawkę produktu Balversa do kolejnej niższej dawki w oparciu o tolerancję (patrz punkt 4.2). W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora CYP2C9 lub silnego inhibitora CYP3A4, dawkę produktu Balversa można dostosować zgodnie z tolerancją (patrz punkt 4.4).

Należy unikać spożywania grejpfrutów lub pomarańczy sewilskich podczas przyjmowania produktu Balversa ze względu na silne hamowanie CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Silne lub umiarkowane induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z karbamazepiną, silnym induktorem CYP3A4 i słabym induktorem CYP2C9, prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na erdafitynib. Średni stosunek C_{max} i AUC_{∞} dla erdafitynibu wynosił odpowiednio, 65,4% (90% CI: 60,8, 70,5) i 37,7% (90% CI: 35,4, 40,2), podczas jednoczesnego stosowania z karbamazepiną w porównaniu z erdafitynibem w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Balversa z lekami silnie indukującymi CYP3A4 (takimi jak apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, iwosidenib, mitotan, ryfapentyna, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca). Jeśli produkt Balversa jest podawany jednocześnie z umiarkowanym induktorem CYP3A4 (takim jak dabrafenib, bozentan, cenobamat, elagoliks, efawirenz, etrawiryna, lorlatynib, mitapiwat, modafinil, peksydartynib, fenobarbital, prymidon, repotrektynib, ryfabutyna, sotorazyb, telotrystat etylowy), dawka powinna być ostrożnie zwiększana o 1 do 2 mg i stopniowo dostosowywana co dwa do trzech tygodni w oparciu o kliniczne monitorowanie działań niepożądanych, do maksymalnie 9 mg. Jeśli umiarkowany induktor CYP3A4 zostanie odstawiony, dawkę produktu Balversa można dostosować zgodnie z tolerancją (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ produktu Balversa na inne produkty lecznicze

Główne substraty izoform CYP (w tym hormonalne środki antykoncepcyjne)

Średnie współczynniki C_{max} i AUC_{∞} dla midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4) wynosiły odpowiednio, 86,3% (90% CI: 73,5, 101) i 82,1% (90% CI: 70,8, 95,2), w przypadku jednoczesnego podawania z erdafitynibem w porównaniu z midazolem w monoterapii. Erdafitynib nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę midazolamu. Nie można jednak wykluczyć, że indukcja CYP3A4 po podaniu produktu Balversa w monoterapii lub jednoczesne podawanie innych induktorów CYP3A4 razem z produktem Balversa może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Pacjentkom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie alternatywnego środka antykoncepcyjnego, na który nie mają wpływu induktory enzymów (np. niehormonalna wkładka wewnątrzmaciczna) lub dodatkowego niehormonalnego środka antykoncepcyjnego (np. prezerwatywa) podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa (patrz punkt 4.4).

Substraty glikoproteiny P (P-gp)

Erdafitynib jest inhibitorem P-gp. Jednoczesne podawanie produktu Balversa z substratami P-gp może zwiększać ich ekspozycję ogólnoustrojową. Doustne substraty P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (takie jak kolchicina, digoksyna, dabigatran i apiksaban) należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed erdafitynibem lub po erdafitynibie, aby zminimalizować możliwość wystąpienia interakcji.

Substraty transportera kationów organicznych 2 (OCT2)

Średnie współczynniki C_{max} i AUC_{∞} dla metforminy (wrażliwego substratu OCT2) wynosiły odpowiednio, 109% (90% CI: 90,3, 131) i 114% (90% CI: 93,2, 139), w przypadku jednoczesnego podawania z erdafitynibem w porównaniu z samą metforminą. Erdafitynib nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy.

Produkty lecznicze, które mogą zmieniać stężenie fosforanów w surowicy

U pacjentów otrzymujących produkt Balversa należy unikać stosowania produktów leczniczych mogących zmieniać stężenie fosforanów w surowicy do czasu oceny stężenia fosforanów w surowicy w okresie od 14 do 21 dni po rozpoczęciu leczenia ze względu na potencjalny wpływ na decyzję o zwiększeniu dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W oparciu o mechanizm działania i wyniki badań na zwierzętach dotyczących reprodukcji, erdafitynib podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Należy zalecić pacjentkom

w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa. Należy zalecić pacjentom płci męskiej stosowanie skutecznej antykoncepcji (np. prezerwatywy) i nie oddawanie ani przechowywanie nasienia w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa.

Jednoczesne podawanie produktu Balversa może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentkom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie alternatywnego środka antykoncepcyjnego, na który nie mają wpływu induktory enzymów (np. niehormonalnej wkładki wewnątrzmacicznej) lub dodatkowego niehormonalnego środka antykoncepcyjnego (np. prezerwatywy) podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa (patrz punkt 4.5).

Testy ciążowe

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego z użyciem wysoce czułego testu.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania erdafitynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W oparciu o mechanizm działania erdafitynibu i wyniki badań na zwierzętach dotyczących reprodukcji, produkt Balversa nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia erdafitynibem.

Jeśli produkt Balversa jest stosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Balversa, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu i doradzić jej w zakresie możliwości klinicznych i terapeutycznych. W przypadku zajścia w ciążę lub podejrzenia ciąży w trakcie leczenia produktem Balversa i do 1 miesiąca po jego zakończeniu należy zalecić pacjentkom kontakt z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących obecności erdafitynibu w mleku ludzkim ani wpływu erdafitynibu na niemowlę karmione piersią lub na wytwarzanie mleka.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i przez 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki produktu Balversa.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu erdafitynibu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono u zwierząt dedykowanych badań płodności z erdafitynibem (patrz punkt 5.3). Na podstawie wstępnej oceny płodności w ogólnych badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) oraz farmakologii erdafitynibu nie można wykluczyć zaburzenia płodności samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Balversa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia inhibitorami FGFR i produktem Balversa odnotowano przypadki wystąpienia chorób oczu, takich jak centralna retinopatia surowicza lub zapalenie rogówki. Jeśli u pacjentów wystąpią związane z leczeniem objawy wpływające na wzrok, zaleca się, aby nie prowadzili oni pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia tych objawów (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: hiperfosfatemia (78,5%), biegunka (55,5%), zapalenie jamy ustnej (52,8%), suchość w jamie ustnej (39,9%), zmniejszony apetyt (31,7%), suchość skóry (28,0%), centralna retinopatia surowicza (28,0%), niedokrwistość (28,2%), zaparcia (27,3%), zaburzenia smaku (26,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *palmar-plantar*

erythrodysaesthesia syndrome, PPES) (25,5%), łysienie (23,2%), astenia (23,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (21,7%), onycholiza (21,7%), zmęczenie (20,3%), nudności (18,6%), zmniejszenie masy ciała (18,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (18,0%), suchość oka (16,7%), przebarwienie paznokci (15,9%), wymioty (13,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (13,8%), hiponatremia (13,4%), zanokcica (12,5%), dystrofia paznokci (11,9%), onychomadeza (11,5%), krwawienie z nosa (10,6%), zaburzenia paznokci (10,2%) i ból brzucha (10,0%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zapalenie jamy ustnej (10,6%), hiponatremia (8,8%), zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej (7,9%), onycholiza (4,8%), biegunka (4,0%), hiperfosfatemia (2,9%), zmniejszony apetyt (2,5%) i dystrofia paznokci (2,5%) TEAE stopnia 3. lub 4. (47,6% vs 43,5%) i związane z nimi ciężkie zdarzenia niepożądane (14,6% vs 10,5%) zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat.

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 59,7% pacjentów. Zapalenie jamy ustnej (15,4%), zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej (9,6%), onycholiza (7,3%) i hiperfosfatemia (5,2%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 19,4% pacjentów. Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (1,7%) i zapalenie jamy ustnej (1,5%) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 479 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy byli leczeni produktem Balversa w badaniach klinicznych. Pacjenci byli leczeni produktem Balversa w dawce początkowej 8/9 mg doustnie raz na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,8 miesiąca (zakres od 0,1 do 43,4 miesiąca).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej w tabeli 6 według kategorii częstości występowania. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W ramach każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącego nasilenia.

Tabela 6: Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	często	nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hiperfosfatemia, hiponatremia, zmniejszenie apetytu
	często	Hiperkalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	bardzo często	centralna retinopatia surowicza ^a , suchość oka
	często	wrzodziejące zapalenie rogówki, zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, kseroftalmia, zaćma, zapalenie powiek, zwiększone łzawienie
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zwapnienie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	krwawienie z nosa
	często	suchość jamy nosowej

Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, zapalenie jamy ustnej ^b , suchość w ustach, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha
	często	niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	zanokcica, onycholiza, onychomadeza, dystrofia paznokci, choroba paznokci, przebarwienie paznokci, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, suchość skóry
	często	onychalgia, onychoklajza, bruzdowanie paznokci, pęknięcia skóry, świąd, złuszczenie skóry, kserodermia, hiperkeratoza, zmiany skórne, egzema, wysypka
	niezbyt często	krwawienie z łożyska paznokcia, dyskomfort dotyczący paznokci, atrofia skóry, rumień dłoni, toksyczność dla skóry
Zaburzenia nerek i układu moczowego	często	ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	cytoliza wątrobową, nieprawidłowa czynność wątroby, hiperbilirubinemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	astenia, zmęczenie
	niezbyt często	suchość błony śluzowej
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	bardzo często	niedokrwistość
Badania diagnostyczne	bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

^a Centralna retinopatia surowicza obejmuje odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie ciała szklistego, obrzęk siatkówki, retinopatię, chorioretinopatię, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego plamki żółtej siatkówki, odwarstwienie plamki żółtej, surowicze odwarstwienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, zgrubienie siatkówki, zapalenie naczyń i siatkówki, retinopatię surowiczą, makulopatię, wysięk naczyń i siatkówki, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, zmniejszona ostrość widzenia.

^b Zapalenie jamy ustnej obejmuje owrzodzenie jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Centralna retinopatia surowicza (ang. Central serous retinopathy, CSR)

Działania niepożądane CSR zgłoszono u 31,5% pacjentów, a mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia dowolnego stopnia wynosiła 51 dni (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były niewyraźne widzenie, chorioretinopatia, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelium*, RPE), zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie siatkówki, retinopatia i płyn podsiatkówkowy. CSR stopnia 3. lub 4. odnotowano u 2,7% pacjentów. Większość przypadków centralnej retinopatii surowiczej wystąpiła w ciągu pierwszych 90 dni leczenia. W momencie odcięcia danych, CSR ustąpiła u 43,0% pacjentów. U 11,3% pacjentów z CSR przerwano podawanie dawki, a u 14,6% dawkę zmniejszono. 3,3% pacjentów przerwało leczenie produktem Balversa z powodu: odwarstwienia RPE (1,7%), chorioretinopatii (0,6%), zmniejszenia ostrości widzenia (0,6%), makulopatii (0,4%), niewyraźnego widzenia (0,2%), zaburzeń widzenia (0,2%), odwarstwienia siatkówki (0,2%) i płynu podsiatkówkowego (0,2%).

Inne zaburzenia oka

Zaburzenia oka (inne niż centralna retinopatia surowicza) zgłoszono u 36,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były suchość oka (16,7%), zapalenie spojówek (9,8%) i łzawienie (9,2%). Spośród pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia, u 4,8% zmniejszono dawkę, a u 6,7% przerwano

podawanie produktu. 1,3% pacjentów przerwało stosowanie erdafitynibu z powodu zaburzeń oczu. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zaburzeń oka wynosiła 53 dni (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia paznokci

Zaburzenia paznokci zgłoszono u 62,6% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: onycholiza (21,7%), odbarwienie paznokci (15,9%), zanokcica (12,5%), dystrofia paznokci (11,9%) i onychomadeza (11,5%). Częstość występowania zaburzeń paznokci wzrastała po pierwszym miesiącu ekspozycji. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń paznokci dowolnego stopnia wynosiła 63 dni.

Zaburzenia skóry

Zaburzenia skóry zgłoszono u 54,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były suchość skóry (28%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (25,5%). Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia zaburzeń skóry wynosiła 47 dni.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zgłoszono u 83,9% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były biegunka (55,5%), zapalenie jamy ustnej (52,8%) i suchość w jamie ustnej (39,9%). Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia zaburzeń żołądka i jelit wynosiła 15 dni.

Hiperfosfatemia i mineralizacja tkanek miękkich

Erdafitynib może powodować hiperfosfatemię. Zwiększenie stężenia fosforanów jest spodziewanym i przemijającym działaniem farmakodynamicznym (patrz punkt 5.1). Hiperfosfatemię zgłaszano jako zdarzenie niepożądane u 78,5% pacjentów leczonych produktem Balversa. Hiperfosfatemię zgłaszano wcześniej podczas leczenia erdafitynibem, przy czym zdarzenia stopnia 1.-2. występowały zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 lub 4 miesięcy, a zdarzenia stopnia 3. występowały w ciągu pierwszego miesiąca. Mediana czasu wystąpienia zdarzenia hiperfosfatemii dowolnego stopnia wynosiła 16 dni. Zwapnienie naczyń krwionośnych obserwowano u 0,2% pacjentów leczonych produktem Balversa (patrz punkt 4.2). Hiperkalcemię i nadczynność przytarczyc obserwowano odpowiednio, u 6,1% i 2,9% pacjentów, leczonych produktem Balversa (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Hipofosfatemia

Erdafitynib może powodować hipofosfatemię. Hipofosfatemia wystąpiła u 5,6% pacjentów. Reakcje hipofosfatemii były stopnia 3.-4. u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia reakcji stopnia 3. wynosiła 140 dni. Żadne z tych zdarzeń nie było ciężkie, nie doprowadziło do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki. Przerwanie podawania leku wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (inne niż hiperfosfatemia, która została opisana osobno) wystąpiły u 53,4% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych były: niedokrwistość [28,2% (135 pacjentów); mediana czasu do wystąpienia 44 dni; u 38,5% pacjentów (52/135) ustąpiła], zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [21,7% (104 pacjentów); mediana czasu do wystąpienia 41 dni; u 75% pacjentów (78/104) ustąpiła], zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [18% (86 pacjentów); mediana czasu do wystąpienia 37 dni; u 73,3% pacjentów (63/86) ustąpiła], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi [14,2% (68 pacjentów); mediana czasu do wystąpienia 57 dni; u 44,1% pacjentów (30/68) ustąpiła] i hiponatremia [13,4% (64 pacjentów); mediana czasu do wystąpienia 55 dni; u 51,6% pacjentów (33/64) ustąpiła].

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku przedawkowania produktu Balversa. W przypadku przedawkowania należy odstawić produkt Balversa i zastosować ogólne środki wspomagające do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: L01EN01

Mechanizm działania

Erdaftynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *pan-fibroblast growth factor receptor*, FGFR).

Działanie farmakodynamiczne

Fosforany w surowicy

Erdaftynib zwiększa stężenie fosforanów w surowicy, co jest wtórnym działaniem hamowania FGFR (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Balversa oceniano w badaniu BLC3001 Kohorta 1, randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy 3., mającym na celu ocenę całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) erdaftynibu w porównaniu z chemioterapią (docetakselem lub winfluniną) u pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) rakiem urotelialnym z wybranymi zmianami FGFR, u których doszło do progresji po 1 lub 2 wcześniejszych terapiach, z których co najmniej 1 obejmowała receptor programowanej śmierci-1 (ang. *programmed death receptor-1*, PD-1) lub ligand programowanej śmierci-1 (ang. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) inhibitor (anty-PD-(L)-1) stosowane w leczeniu miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego nowotworu.

Pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów. Pacjenci z niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub z wydłużeniem odstępu QTc stopnia 2. lub wyższego (≥ 481 ms) i z zaburzeniami gojenia się ran zostali wykluczeni z badania, a także pacjenci z centralną surowiczą retinopatią lub odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki dowolnego stopnia.

Główne dane dotyczące skuteczności opierają się na 266 pacjentach, którzy otrzymali wcześniej leczenie anty-PD-(L)1 i zostali losowo przydzieleni do grupy erdaftynibu (8 mg z indywidualnym zwiększeniem dawki do 9 mg, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<9,0$ mg/dl i nie wystąpiła toksyczność związana z lekiem) w porównaniu z chemioterapią (docetaksel 75 mg/m^2 pc. raz na 3 tygodnie lub winflunina 320 mg/m^2 pc. raz na 3 tygodnie).

W badaniu, kwalifikujący się pacjenci musieli mieć co najmniej 1 z następujących fuzji FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; lub 1 z następujących mutacji genu FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Kwalifikowalność molekularną określono na podstawie centralnych (74,6%) lub lokalnych (25,4%) wyników FGFR. Próbkę guza badano w kierunku zmian genetycznych FGFR za pomocą zestawu Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit w laboratorium centralnym. Lokalne testy historyczne na próbkach guza lub krwi opierały się na lokalnych testach sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS). Wśród ograniczonej liczby pacjentów włączonych do testów lokalnych, którzy mieli próbki guza dostępne do testów potwierdzających, zaobserwowano zgodność 75,6% podczas badania przy użyciu testu centralnego.

W badanej kohorcie 99,2% pacjentów miało zmiany genetyczne FGFR (2 pacjentów nie miało zmian FGFR: 80,8% pacjentów miało mutacje FGFR3, 16,5% pacjentów miało fuzje FGFR3, a 1,9% pacjentów miało zarówno mutacje, jak i fuzje FGFR3). W badanej kohorcie nie zaobserwowano pacjentów ze zmianami FGFR2. Guz zawierający podatne zmiany genetyczne FGFR3 to guz z co najmniej 1 z następujących fuzji FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BALAP2L1; lub 1 z następujących mutacji genu FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Wszyscy pacjenci w badanej kohorcie ze zmianami FGFR mieli co najmniej 1 zmianę FGFR3. FGFR3-S249C była najczęściej występującą mutacją (46,6%), a następnie FGFR3-Y373C (16,9%) i fuzja FGFR3-TACC3 (9,8%).

Charakterystyka demograficzna była zrównoważona w grupach leczonych erdafitynibem i chemioterapią. Mediana wieku w pełnym badaniu przesiewowym wynosiła 67 lat (zakres: od 32 do 86 lat). Większość pacjentów miała 65 lat lub więcej: 19,9% 65 do 69 lat; 19,9% 70 do 74 lat; 21,1% 75 lat lub starszych. Większość pacjentów była płci męskiej (71,4%), rasy białej (54,1%) i pochodziła z Europy (60,9%).

Wszyscy pacjenci mieli raka przejściowokomórkowego, a u niewielkiego odsetka pacjentów (5,3%) występowały niewielkie komponenty (<50% ogółem) o zmiennej histologii. Pierwotną lokalizacją guza były górne drogi moczowe u 33,5% pacjentów i dolne drogi moczowe u 66,5% pacjentów. Pacjenci mieli wyjściowe wyniki ECOG wynoszące 0 (42,9%), 1 (47,7%) lub 2 (9,4%).

Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą linię terapii przeciwnowotworowej i musiała ona obejmować terapię anty-PD-(L)1. Najczęściej otrzymywane terapie anty-PD-(L)1 obejmowały pembrolizumab (35,3%), awelumab (22,2%) i atezolizumab (19,5%). Wcześniejsza chemioterapia nie była wymagana, jednak większość pacjentów (89,1%) otrzymała co najmniej jedną linię wcześniejszej chemioterapii. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali chemioterapię opartą na związkach platyny (89,7% w grupie erdafitynibu, 85,4% w grupie chemioterapii): najczęściej cisplatynę (55,9% w grupie erdafitynibu, 45,4% w grupie chemioterapii), a następnie karboplatynę (27,2% w grupie erdafitynibu, 31,5% w grupie chemioterapii).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite. Ocena odpowiedzi radiograficznej została przeprowadzona przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1*) do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub decyzji badacza o przerwaniu leczenia, lub zakończenia badania, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Przeżycie bez progresji (ang. *Progression-Free Survival*, PFS), obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi zostały uwzględnione jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności.

Leczenie erdafitynibem wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów leczonych erdafitynibem, przy czym erdafitynib wydłużał OS w porównaniu z leczeniem chemioterapią (mediana OS 12,1 vs 7,8 miesiąca) (patrz tabela 7).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 7.

Tabela 7: Przegląd wyników skuteczności z badania BLC3001 Kohorta 1

	Erdafitynib (N=136)	Chemioterapia (N=130)
Całkowite przeżycie (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana, miesiące (95% CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
Wartość p	0,0050	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana, miesiące (95% CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	

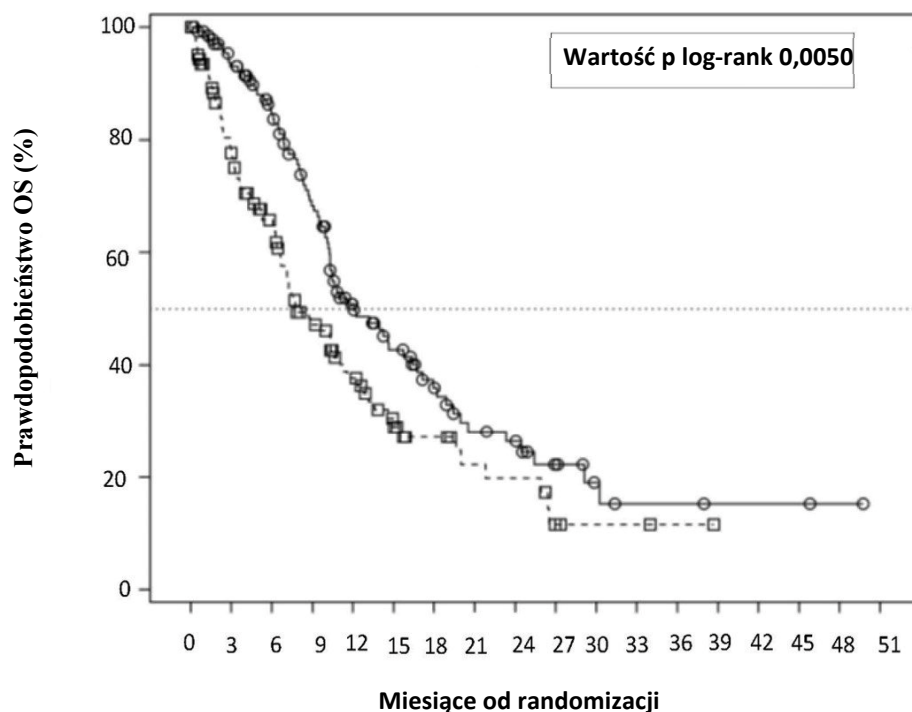
Wartość p	0,0002	
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), potwierdzony		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of response</i> , DoR), oceniony przez badacza, potwierdzony		
Mediana, miesiące (95% CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Wszystkie podane wartości p są dwustronne.

^a Podano powtarzające się przedziały ufności.

Krzywą OS Kaplana-Meiera dla obu ramion leczenia przedstawiono na wykresie 1.

Wykres 1. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego - analiza niestratyfikowana (kohorta 1 badania BLC3001)



Osoby w badaniu

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

—●— Erdafitynib

--□-- Chemioterapia

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu klinicznym produktu Balversa 60,9% pacjentów było w wieku 65 lat i starszych (39,8% pacjentów było w wieku 65<75 lat, a 21,1% pacjentów było w wieku 75 lat i starszych). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi dorosłymi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań erdafitynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak urotelialny (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej i powtarzanej dawki raz na dobę, ekspozycja na erdafitynib (maksymalne obserwowane stężenie w osoczu [$C_{\max}$] i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie [AUC]) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,5 do 12 mg. Stan stacjonarny został osiągnięty po 2 tygodniach przy dawkowaniu raz na dobę, a średni współczynnik kumulacji był 4-krotny u pacjentów z rakiem. Po podaniu dawki 8 mg raz na dobę, proponowanej dawki początkowej, średnie (współczynnik zmienności [CV%]) stężenie erdafitynibu w stanie stacjonarnym $C_{\max}$, AUC_{τ} i minimalne obserwowane stężenie w osoczu ($C_{\min}$) wynosiły 1399 ng/ml (50,8%), 29268 ng.h/ml (59,9%) i 936 ng/ml (64,9%) u pacjentów z rakiem. Dobowe wahania stężenia erdafitynibu w osoczu były małe, ze średnim (CV%) stosunkiem wartości maksymalnej do minimalnej wynoszącym 1,47 (23%) w stanie stacjonarnym przy codziennym dawkowaniu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ($t_{\max}$) u zdrowych ochotników wynosiła 2,5 godziny (zakres: od 2 do 6 godzin), a wchłanianie doustne jest prawie całkowite.

Wpływ pokarmu

Podawanie erdafitynibu zdrowym ochotnikom na czczo i z posiłkiem wysokotłuszczowym nie powodowało istotnych klinicznie zmian $C_{\max}$ i AUC. Średnie AUC_{∞} i $C_{\max}$ zmniejszyły się odpowiednio, o 6% i 14%, w przypadku jednoczesnego podawania erdafitynibu z posiłkiem wysokotłuszczowym. Mediana czasu do osiągnięcia $t_{\max}$ była opóźniona o około 1,5 godziny po podaniu z jedzeniem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji erdafitynibu u pacjentów z rakiem wynosiła 0,411 l/kg. Erdafitynib w 99,7% wiązał się z białkami ludzkiego osocza, preferencyjnie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji erdafitynibu. Erdafitynib jest głównie metabolizowany u ludzi przez CYP2C9 i CYP3A4, z powstaniem głównego metabolitu O-demetylowanego. Udział CYP2C9 i CYP3A4 w całkowitym klirensie erdafitynibu szacuje się odpowiednio, na 39% i 20%. Niezmieniony erdafitynib był główną cząsteczką związaną z lekiem w osoczu, nie było krążących metabolitów.

Eliminacja

Średni całkowity pozorny klirens (CL/F) erdafitynibu wynosił 0,362 l/h u pacjentów z rakiem. Średni efektywny okres półtrwania erdafitynibu u pacjentów z rakiem wynosił 58,9 godzin.

Do 16 dni po pojedynczym doustnym podaniu znakowanego izotopem promieniotwórczym [14 C]-erdafitynibu, 69% dawki zostało odzyskane w kale (14-21% jako niezmieniony erdafitynib) i 19% w moczu (13% jako niezmieniony erdafitynib) u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu w zależności od wieku (21-92 lata), płci, rasy (biała, latynoska lub azjatycka), masy ciała (36-166 kg), łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek oraz łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie badano farmakokinetyki erdafitynibu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu między osobami z prawidłową czynnością nerek (bezwzględny GFR-MDRD [bezwzględny wskaźnik filtracji

kłębuszkowej z modyfikacją diety w chorobach nerek] ≥ 90 ml/min), a osobami z łagodnymi (bezwzględny GFR-MDRD 60 do 89 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględny GFR-MDRD 30 do 59 ml/min) w oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji. Nie są dostępne informacje na temat osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględny GFR-MDRD poniżej 30 ml/min) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializy ze względu na rzadkość danych PK (n=7, 0,8%).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę erdafitynibu badano u uczestników z istniejącymi wcześniej łagodnymi (n=8) lub umiarkowanymi (n=8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasy A i B w skali Child-Pugh) oraz u zdrowych uczestników z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby (n=8). Całkowite AUC_{∞} wynosiło odpowiednio, 82% i 61%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Całkowite C_{max} wynosiło odpowiednio, 83% i 74%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. AUC_{∞} wolnej frakcji wynosiło odpowiednio, 95% i 88%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. C_{max} wolnej frakcji wynosiło odpowiednio, 96% i 105%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu u osób z łagodnymi (Child-Pugh A) lub umiarkowanymi (Child-Pugh B) zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób z prawidłową czynnością wątroby. Farmakokinetyka erdafitynibu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest nieznana z powodu ograniczonych danych.

Interakcje lekowe

Wpływ inhibitorów P-gp na erdafitynib

Erdafitynib jest substratem dla P-gp. Nie przewiduje się, aby inhibitory P-gp wpływały na farmakokinetykę erdafitynibu w sposób istotny klinicznie.

Wpływ środków obniżających kwasowość na erdafitynib

Erdafitynib ma odpowiednią rozpuszczalność w zakresie pH od 1 do 7,4. Nie przewiduje się, aby środki obniżające kwasowość (np. leki zobojętniające, antagoniści H_2 lub inhibitory pompy protonowej) wpływały na biodostępność erdafitynibu.

Wpływ sewelameru na erdafitynib

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu u pacjentów przyjmujących sewelamer.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Główne wyniki badań toksykologicznych po podaniu wielokrotnym erdafitynibu zarówno szczurom, jak i psom były związane z farmakologicznym działaniem erdafitynibu jako nieodwracalnego inhibitora FGFR, w tym ze zwiększoną zawartością fosforu nieorganicznego i wapnia w osoczu, ektopową mineralizacją w różnych narządach i tkankach, zmianach kostnych/chrzęstnych przy narażeniu na erdafitynib mniejszym niż narażenie człowieka przy zalecanej dawce klinicznej. Zaobserwowano zanik rogówki (ścięczenie nabłonka rogówki) u szczurów i zanik gruczołów łzowych, zmiany w okrywie włosowej i paznokciach, a także zmiany w uzębieniu po 3 miesiącach leczenia u szczurów i psów. Zaburzenia homeostazy fosforanowej zaobserwowano u szczurów i psów przy narażeniu mniejszym niż narażenie człowieka przy wszystkich badanych dawkach.

Mineralizacja tkanek miękkich (z wyjątkiem mineralizacji aorty u psów) i dysplazja chondroidalna u szczurów i psów oraz atrofia gruczołu sutkowego u szczurów zostały częściowo lub całkowicie odwrócone pod koniec 4-tygodniowego okresu rekonwalescencji bez leków.

Erdafitynib jest wewnętrznym antagonistą ludzkiego genu eter-à-go-go (hERG) o działaniu proarytmicznym, które przekłada się na wydłużoną repolaryzację (skorygowany odstęp QT) po podaniu dożylnym u znieczulonego psa i świnki morskiej oraz po podaniu doustnym u przytomnego psa. Poziom braku działania reprezentuje margines bezpieczeństwa wynoszący 2,4 w stosunku do klinicznego maksymalnego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{max, u}$) dla dawki 9 mg raz na dobę.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego erdafitynibu. Erdafitynib nie został uznany za genotoksyczny w standardowym panelu testów genotoksyczności dobrej praktyki laboratoryjnej (ang. good laboratory practice, GLP).

Toksykologia reprodukcyjna

Erdafitynib był teratogeny i embriotoksyczny u szczurów przy narażeniu mniejszym niż u ludzi. Toksyczność dla płodu charakteryzowała się wadami dłoni/stóp oraz wadami rozwojowymi niektórych głównych naczyń krwionośnych, takich jak aorta (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności erdafitynibu. Jednak w 3-miesięcznym badaniu toksyczności ogólnej erdafitynib wykazywał wpływ na narządy rozrodcze samic (martwica ciałek żółtych) u szczurów przy ekspozycji zbliżonej do AUC u pacjentów przy maksymalnej zalecanej dawce 9 mg, raz na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Balversa 3 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (E572)
Mannitol (E421)
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Otoczka (Opadry amb II)

Glicerolu monokaprylokapronian typu I
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Sodu laurylosiarczan
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Balversa 4 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (E572)
Mannitol (E421)
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Otoczka (Opadry amb II)

Glicerolu monokaprylokapronian typu I
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Sodu laurylosiarczan
Talk

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Balversa 5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (E572)
Mannitol (E421)
Meglumina
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Otoczka (Opadry amb II)

Glicerolu monokaprylokapronian typu I
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Sodu laurylosiarczan
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172,
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelki

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelka z HDPE (polietylenu o wysokiej gęstości) z zamknięciem z PP (polipropylenu) zabezpieczającym przed dziećmi i wkładką uszczelnioną indukcyjnie. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę z 28, 56 lub 84 tabletkami powlekanyymi.

Tabletka 3 mg:

- Każde pudełko 56 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 56 tabletek.
- Każde pudełko 84 tabletki powlekane zawiera jedną butelkę zawierającą 84 tabletki.

Tabletka 4 mg:

- Każde pudełko 28 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 28 tabletek.
- Każde pudełko 56 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 56 tabletek.

Tabletka 5 mg:

- Każde pudełko 28 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 3 mg (BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Balversa 3 mg tabletki powlekane
erdafitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg erdafitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tabletkę należy połknąć w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystane resztki leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1841/003 56 tabletek powlekanych
EU/1/24/1841/004 84 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

balversa 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI 3 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Balversa 3 mg tabletki powlekane
erdafitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 3 mg erdafitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tabletkę należy połknąć w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1841/003 56 tabletek
EU/1/24/1841/004 84 tabletki

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE 4 mg (BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Balversa 4 mg tabletki powlekane
erdafitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg erdafitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tabletkę należy połknąć w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystane resztki leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1841/008 28 tabletek powlekanych
EU/1/24/1841/009 56 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

balversa 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI 4 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Balversa 4 mg tabletki powlekane
erdafitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 4 mg erdafitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek

56 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletkę należy połknąć w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 5 mg (BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Balversa 5 mg tabletki powlekane
erdafitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg erdafitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tabletkę należy połknąć w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niewykorzystane resztki leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1841/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

balversa 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Balversa 5 mg tabletki powlekane
erdafitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg erdafitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tabletkę należy połknąć w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1841/011

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Balversa 3 mg tabletki powlekane

Balversa 4 mg tabletki powlekane

Balversa 5 mg tabletki powlekane

erdafitynib (erdafitinib)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Balversa i w jakim celu się go stosuje
2. Co należy wiedzieć przed zastosowaniem leku Balversa
3. Jak stosować lek Balversa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Balversa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Balversa i w jakim celu się go stosuje

Balversa jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną „erdafitynib”. Należy on do grupy leków zwanych „inhibitorami kinazy tyrozynowej”.

Lek Balversa stosuje się u osób dorosłych w leczeniu raka urotelialnego (raka pęcherza moczowego i dróg moczowych), który jest miejscowo zaawansowany (rozwrócił się miejscowo) i nieoperacyjny (co oznacza, że nie można go usunąć chirurgicznie) lub przerzutowy (co oznacza, że rozprzestrzenił się do innych części ciała).

Jest on stosowany gdy rak ma:

- zmiany w genie receptora czynnika wzrostu fibroblastów 3 (*FGFR3*) oraz
- nastąpiło pogorszenie po leczeniu znanym jako immunoterapia.

Lek Balversa należy stosować wyłącznie gdy w komórkach nowotworu występują zmiany w genie *FGFR3*. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi test na występowanie zmian w genie *FGFR3*, aby upewnić się, że lek jest odpowiedni dla pacjenta.

Substancja czynna leku Balversa, erdafitynib, działa poprzez blokowanie białek w organizmie zwanych kinazami tyrozynowymi FGFR. Pomaga to spowolnić lub zatrzymać wzrost komórek nowotworowych, które mają nieprawidłowe receptory FGFR3 wynikające ze zmian w genie *FGFR3*.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Balversa

Kiedy nie przyjmować leku Balversa

- Jeśli pacjent ma uczulenie na erdafitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Balversa należy omówić to z lekarzem jeśli:

- pacjent ma podwyższone stężenie fosforanów we krwi
- pacjent ma problemy ze wzrokiem lub dotyczące oczu
- pacjentka jest w ciąży
- pacjentka może zajść w ciążę

Problemy dotyczące oczu (wzroku)

Lek Balversa zwiększa ryzyko wystąpienia centralnej retinopatii surowiczej (ang. tral serous retinopathy, CSR; stan, w którym płyn gromadzi się i oddziela siatkówkę żółtą, centralną część siatkówki, powodując niewyraźne i zniekształcone widzenie). Ryzyko wystąpienia CSR jest wyższe u osób w wieku 65 lat i starszych.

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Balversa pacjent zostanie poddany szczegółowemu badaniu wzroku, obejmującemu testy sprawdzające wzrok, siatkówkę i strukturę oka.
- Lekarz będzie bardzo dokładnie kontrolował stan oczu, wykonując comiesięczne badania wzroku przez pierwsze 4 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy nieprawidłowego widzenia, lekarz przeprowadzi pilne badanie wzroku.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy CSR, w tym niewyraźne widzenie lub ograniczone widzenie obwodowe (widzenie boczne), ciemna plama w centralnym polu widzenia, zniekształcone widzenie centralne, w którym linie wydają się krzywe lub wygięte, obiekty wydają się mniejsze lub bardziej oddalone niż w rzeczywistości, kolory wydają się wyblakłe, męty lub plamki przechodzące przez pole widzenia, błyski światła lub uczucie patrzenia przez zasłonę. Patrz także punkt 4 "Najważniejsze działania niepożądane".
- W przypadku wystąpienia CSR podczas leczenia lekiem Balversa, konieczne może być tymczasowe przerwanie podawania leku przez lekarza. Jeśli objawy nie ustąpią w ciągu 4 tygodni lub będą bardzo nasilone, podawanie leku zostanie przerwane na stałe.

Podczas leczenia lekiem Balversa należy regularnie stosować krople lub żele do oczu w celu zapobiegania i leczenia suchości oczu.

Wysokie stężenie fosforanów we krwi (hiperfosfatemia)

Lek Balversa może powodować zwiększenie stężenia fosforanów (hiperfosfatemię) we krwi. Jest to znane działanie niepożądane leku Balversa, które zwykle występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Może to prowadzić do gromadzenia się minerałów, takich jak wapń, w tkankach miękkich, kalcynozy skórnej (gromadzenie się wapnia w skórze, powodujące twarde grudki lub guzki) i kalcynozy nieuremicznej (rzadki stan skóry, który powoduje bolesne owrzodzenia skóry z powodu gromadzenia się wapnia w naczyńkach krwionośnych).

- Podczas leczenia lekarz będzie kontrolował stężenie fosforanów we krwi. Może zalecić ograniczenie spożycia pokarmów bogatych w fosforany i unikanie przyjmowania innych leków, które mogą zwiększyć stężenie fosforanów.
- Suplementy witaminy D nie są zalecane podczas przyjmowania leku Balversa, ponieważ mogą one również przyczyniać się do wysokiego stężenia fosforanów i wapnia.
- Jeśli stężenie fosforanów we krwi będzie zbyt wysokie, lekarz może zalecić przyjmowanie leków, które pomogą je kontrolować.
- W przypadku wystąpienia wysokiego stężenia fosforanów we krwi, konieczne może być dostosowanie dawki leku Balversa przez lekarza lub całkowite przerwanie leczenia.

- Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy, które mogą być oznakami hiperfosfatemii:
 - bolesne zmiany skórne
 - skurcze mięśni
 - drętwienie lub
 - mrowienie wokół ust.

Zaburzenia skóry

Podczas stosowania leku Balversa może wystąpić swędzenie, suchość skóry lub zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach („zespół ręka-stopą”). Należy kontrolować stan skóry i unikać niepotrzebnej ekspozycji na światło słoneczne, nadmiernego stosowania mydła i kąpieli. Należy regularnie stosować środki nawilżające i unikać produktów perfumowanych.

Wrażliwość na światło

Podczas stosowania leku Balversa może wystąpić zwiększona wrażliwość na światło słoneczne. Może to spowodować uszkodzenie skóry. Należy zachować ostrożność i podjąć środki ostrożności podczas przebywania na słońcu. Środkami ostrożności mogą być: noszenie odzieży zakrywającej skórę i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych w celu ochrony przed szkodliwym promieniowaniem słonecznym.

Zaburzenia paznokci

Podczas przyjmowania leku Balversa może wystąpić oddzielanie się paznokci od łożyska, zakażenie skóry wokół paznokcia lub odbarwienie paznokci. Należy kontrolować paznokcie pod kątem jakichkolwiek oznak zakażenia i stosować profilaktyczne zabiegi na paznokcie, takie jak odpowiednia higiena i stosowanie dostępnych bez recepty środków wzmacniających paznokcie.

Zaburzenia błony śluzowej

Podczas stosowania leku Balversa może wystąpić suchość w jamie ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej. Podczas przyjmowania leku Balversa należy dbać o higienę jamy ustnej i unikać pikantnych lub kwaśnych potraw.

Dzieci i młodzież

Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży. Wynika to z braku doświadczenia w stosowaniu leku Balversa w tej grupie wiekowej.

Balversa i inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Przyjmowanie leku Balversa z niektórymi innymi lekami może wpływać na działanie leku Balversa i powodować działania niepożądane.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Balversa poprzez zmniejszenie jego stężenia we krwi:

- karbamazepina (stosowana w leczeniu padaczki)
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy)
- fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki)
- ziele dziurawca zwyczajnego (stosowany w leczeniu depresji)

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Balversa poprzez zwiększenie ilości leku Balversa we krwi:

- flukonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- itrakonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- pozakonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- worykonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- mikonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)

- certynib (stosowany w leczeniu raka płuc)
- klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń)
- telitromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń)
- elwitegrawir (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- rytonawir (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- parytaprewir (stosowany w leczeniu zapalenia wątroby)
- sakwinawir (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji)
- nelfinawir (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- typranawir (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- lopinawir (stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- amiodaron (stosowany w leczeniu arytmii)
- piperyna (stosowana jako suplement)

Lek Balversa może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niektórych innych leków poprzez zwiększenie ilości tych leków we krwi. Należą do nich:

- midazolam (stosowany w leczeniu drgawek)
- hormonalne środki antykoncepcyjne
- kolchicina (stosowana w leczeniu dna moczanowej)
- digoksyna (stosowana w leczeniu niektórych zaburzeń rytmu serca lub niewydolności serca)
- dabigatran (stosowany jako lek przeciwzakrzepowy)
- apiksaban (stosowany jako lek przeciwzakrzepowy)

Stosowanie leku Balversa z jedzeniem

Nie należy przyjmować leku Balversa z grejpfrutami lub pomarańczami sewilskimi (gorzkimi pomarańczami) - dotyczy to jedzenia ich, picia soku lub przyjmowania suplementu, który może je zawierać. Może to spowodować zwiększenie stężenia leku Balversa we krwi.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza **przed zastosowaniem** tego leku.

Informacje dla kobiet

- Ciąża
 - Lek Balversa może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
 - Nie należy stosować leku Balversa w czasie ciąży, chyba że lekarz zaleci inaczej.
 - Nie należy zachodzić w ciążę podczas leczenia lekiem Balversa i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku Balversa.
 - Należy natychmiast poinformować lekarza o zajściu w ciążę.
- Test ciążowy
 - Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Balversa lekarz zleci pacjentce wykonanie testu ciążowego.
- Antykoncepcja
 - Lek Balversa może zmniejszać skuteczność niektórych metod antykoncepcji. Należy porozmawiać z lekarzem na temat odpowiedniej antykoncepcji podczas przyjmowania leku Balversa. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Balversa oraz przez co najmniej 1 miesiąc po jego zakończeniu.
- Karmienie piersią
 - Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Balversa i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Informacje dla mężczyzn

Mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję (prezerwatywę) podczas leczenia lekiem Balversa i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Ponadto nie wolno oddawać ani przechowywać nasienia podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów przyjmujących lek Balversa zgłaszano problemy ze wzrokiem. W przypadku problemów ze wzrokiem nie należy prowadzić pojazdów używać narzędzi ani obsługiwać maszyn do czasu powrotu wzroku do normy.

Balversa zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Balversa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę stosować

Lekarz ustali dawkę i częstotść przyjmowania leku.

- Zalecana dawka początkowa leku Balversa wynosi 8 mg raz na dobę, doustnie.
 - W celu uzyskania tej dawki konieczne może być przyjęcie jednej tabletki 5 mg i jednej tabletki 3 mg lub dwóch tabletek 4 mg.

Po około 2 tygodniach przyjmowania leku Balversa lekarz zleci badanie krwi. Ma to na celu sprawdzenie stężenia fosforanów we krwi.

- Na podstawie wyników badania krwi i występowania lub nie występowania działań niepożądanych lekarz może zwiększyć dawkę do 9 mg na dobę.

Lekarz może również podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak owrzodzenia w jamie ustnej, zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach, oddzielanie się paznokci od łożyska paznokcia, wysokie stężenie fosforanów we krwi.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletki Balversa należy połykać w całości.
- Ten lek można przyjmować z jedzeniem lub bez.
- Ten lek należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Pomoże to pamiętać o przyjmowaniu leku.
- W przypadku wymiotów nie należy przyjmować kolejnej tabletki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Balversa

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku Balversa należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego.

Pominięcie przyjęcia leku Balversa

- W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Następnego dnia należy przyjąć zwykłą dawkę leku Balversa.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Balversa

Nie należy przerywać stosowania tego leku, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najważniejsze działania niepożądane

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi u pacjenta którykolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

Centralna retinopata surowicza (CRS) (bardzo często: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

Objawy CRS mogą być następujące:

- niewyraźne widzenie lub ograniczone widzenie boczne
- ciemna plama w centralnym polu widzenia
- zniekształcone widzenie centralne, w którym linie wydają się krzywe lub wygięte
- obiekty wydają się mniejsze lub bardziej oddalone niż w rzeczywistości
- kolory wydają się wyblakłe
- męty lub plamki przechodzące przez pole widzenia, błyski światła lub uczucie patrzenia przez mgłę.

Hiperfosfatemia (bardzo często: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

Następujący objaw może być oznaką hiperfosfatemii:

- wysokie stężenie fosforanów we krwi

Zaburzenia paznokci (bardzo często: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

Następujące objawy mogą być oznakami zaburzeń paznokci:

- paznokcie oddzielające się od łożyska (onycholiza)
- zakażona skóra wokół paznokcia (zanokcica)
- słabe tworzenie się paznokci (zaburzenie paznokci)
- odbarwione paznokcie

Zaburzenia skóry (bardzo często: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

Następujące objawy mogą być oznakami zaburzeń skóry:

- zaczerwienienie, obrzęk, łuszczenie lub tkliwość, głównie na dłoniach lub stopach („zespół ręka-stopą”)
- utrata włosów (łysienie)
- suchość skóry

Zaburzenia błony śluzowej (bardzo często: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

Następujące objawy mogą być oznakami zaburzeń błony śluzowej:

- zapalenie jamy ustnej
- suchość jamy ustnej

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu któregośkolwiek z powyższych objawów centralnej retinopatii surowiczej, hiperfosfatemii, zaburzeń paznokci, zaburzeń skóry lub zaburzeń błon śluzowych.

Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Balversa lub skierować pacjenta do specjalisty w przypadku problemów dotyczących oczu lub wzroku.

Inne działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka
- zmniejszony apetyt
- zmiana odczuwania smaku, w wyniku której żywność ma smak metaliczny, kwaśny lub gorzki
- utrata masy ciała

- zaparcia
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- suche oczy
- uczucie osłabienia i dużego zmęczenia
- małe stężenie sodu we krwi (hiponatremia)
- podwyższone stężenie kreatyniny we krwi
- podwyższona aktywność enzymu wątrobowego „aminotransferazy alaninowej” we krwi (AlAT)
- podwyższona aktywność enzymu wątrobowego „aminotransferazy asparaginianowej” we krwi (AspAT)
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- krwawienia z nosa.

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- bolesne paznokcie
- powstawanie bruzd lub złamanie paznokcia lub paznokci
- bardzo sucha skóra
- popękana, zgrubiała lub łuszcząca się skóra
- świąd lub swędząca wysypka skórna (egzema)
- nieprawidłowy wygląd skóry lub pojawienie się nietypowych zmian na skórze
- wysypka
- suchość lub stan zapalny oczu (zapalenie spojówek)
- owrzodzenie lub zapalenie rogówki
- zmętnienie soczewki oka (zaćma)
- zaczerwienienie lub obrzęk powiek
- łzawiące oczy
- duże stężenie wapnia we krwi
- małe stężenie fosforanów we krwi
- suchość jamy nosowej
- niestrawność (dyspepsja)
- nagłe pogorszenie czynności nerek
- wysokie stężenie hormonu przytarczyc (PTH) (nadczynność przytarczyc)
- niewydolność nerek
- problemy z nerkami (upośledzenie czynności nerek)
- uszkodzenie wątroby (cytoliza wątrobową)
- nieprawidłowa czynność wątroby
- wysokie stężenie bilirubiny we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- krwawienie pod paznokciem
- dyskomfort lub ból paznokci
- reakcja skórna
- scieżczenie skóry
- zaczerwienienie dłoni
- suchość błon śluzowych (w tym nosa, ust, oczu, pochwy)
- złoże wapnia w naczyniach krwionośnych, które mogą prowadzić do zakrzepów krwi, owrzodzeń skóry i ciężkich zakażeń.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Balversa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Balversa

- Substancją czynną jest erdafitynib.
- Każda tabletką powlekana zawiera 3 mg, 4 mg lub 5 mg erdafitynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian (E572), mannitol (E421), meglumina i celuloza mikrokryształiczna (E460).
 - Otoczka (Opadry amb II): glicerolu monokaprylokapronian Typ I, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, sodu laurylosiarczan, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko dla tabletek 4 mg i 5 mg), żelaza tlenek czarny (E172) (tylko dla tabletek 5 mg).

Jak wygląda lek Balversa i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Balversa 3 mg to żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „3” po jednej stronie i „EF” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Balversa 4 mg to pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „4” po jednej stronie i „EF” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Balversa 5 mg to brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „5” po jednej stronie i „EF” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Balversa są dostarczane w butelkach zabezpieczonych przed dostępem dzieci.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Butelka:

Tabletki są dostarczane w plastikowej butelce z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 28, 56 lub 84 tabletek powlekanych. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Tabletka 3 mg:

- Każde pudełko tekturowe 56 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 56 tabletek.
- Każde pudełko tekturowe 84 tabletki powlekane zawiera jedną butelkę zawierającą 84 tabletki.

Tabletka 4 mg:

- Każde pudełko tekturowe 28 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 28 tabletek.
- Każde pudełko tekturowe 56 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 56 tabletek.

Tabletka 5 mg:

- Każde pudełko tekturowe 28 tabletek powlekanych zawiera jedną butelkę zawierającą 28 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.