

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Балверса, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Балверса, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Балверса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эрдафитиниб

Балверса, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 3 мг эрдафитиниба.

Балверса, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 4 мг эрдафитиниба.

Балверса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 5 мг эрдафитиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Балверса, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «3» на одной стороне и «EF» на другой стороне. Цвет таблетки на поперечном срезе зеленовато-желтый.

Балверса, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с гравировкой «4» на одной стороне и «EF» на другой стороне. Цвет таблетки на поперечном срезе зеленовато-желтый.

Балверса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «EF» на другой стороне. Цвет таблетки на поперечном

срезе зеленовато-желтый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Балверса показан к применению для лечения у взрослых пациентов с местнораспространенным нерезектабельным или метастатическим уротелиальным раком (УР), у которых имеются поддающиеся воздействию мутации и/или слияния генов FGFR3 (рецепторов к факторам роста фибробластов 3) и произошло прогрессирование заболевания во время или после по крайней мере одной линии терапии ингибиторами рецепторов программируемой клеточной гибели (PD-1) или лигандов программируемой клеточной гибели (PD-L1), в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной терапии (см. раздел 5.1., подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Балверса должен назначать и проводить врач, имеющий опыт терапии противоопухолевыми препаратами.

Перед приемом препарата Балверса у пациентов должно быть подтверждено наличие определенных мутаций и/или слияний генов FGFR3 по результатам молекулярно-генетического тестирования (см. раздел 5.1., подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная начальная доза препарата Балверса составляет 8 мг 1 раз в сутки.

Дозу следует увеличить до 9 мг 1 раз в сутки в зависимости от концентрации фосфатов в сыворотке крови и переносимости, оценку которых проводят в период между 14 и 21 днями после начала терапии препаратом (см. пункт «Коррекция дозы»).

Лечение следует продолжать вплоть до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарата Балверса ее необходимо принять как можно быстрее. На следующий день необходимо возобновить плановый ежедневный прием препарата Балверса. Не следует принимать дополнительные таблетки для восполнения пропущенной дозы.

Если когда-либо после приема препарата Балверса произойдет рвота, очередную дозу следует принять на следующий день.

Коррекция дозы

Проводится индивидуально корректируемая титрация с повышением дозы на основании концентраций фосфата в сыворотке и лекарственной токсичности.

Следует провести измерение концентрации фосфата (PO₄) в сыворотке в промежутке между 14 и 21 днями после начала терапии. Если концентрация фосфата (PO₄) в сыворотке крови составляет <9,0 мг/дл (<2,91 ммоль/л), и в отсутствие лекарственной токсичности (офтальмологических нарушений любой степени или нежелательных реакций степени 2 и выше), дозу следует повысить до 9 мг/сут. Если концентрация фосфата составляет 9,0 мг/дл (2,91 ммоль/л) или выше, следует скорректировать дозу согласно таблице 2 «Рекомендуемые коррекции дозы на основании концентрации фосфата в сыворотке крови при приеме препарата Балверса уже после проведенной титрации с повышением доз». После 21-го дня терапии не следует использовать концентрацию фосфатов в сыворотке крови для принятия решения об увеличении дозы.

Снижение дозы и действия при развитии нежелательных реакций

Возможные снижения дозы и действия при развитии нежелательных реакций описаны в таблицах с 1 по 4.

Таблица 1. Порядок снижения дозы препарата Балверса

Доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы	Третье снижение дозы	Четвертое снижение дозы	Пятое снижение дозы
9 мг → (три таблетки по 3 мг)	8 мг (две таблетки по 4 мг)	6 мг (две таблетки по 3 мг)	5 мг (одна таблетка 5 мг)	4 мг (одна таблетка 4 мг)	Остановить терапию
8 мг → (две таблетки по 4 мг)	6 мг (две таблетки по 3 мг)	5 мг (одна таблетка 5 мг)	4 мг (одна таблетка 4 мг)	Остановить терапию	

Действия при развитии гиперфосфатемии

Гиперфосфатемия является ожидаемым и транзиторным лабораторным отклонением на терапии ингибиторами FGFR (см. раздел 5.1., подраздел «Фармакодинамические эффекты»). Следует ежемесячно проводить мониторинг концентрации фосфата в сыворотке крови. При повышении концентрации фосфата у пациентов, получающих препарат Балверса, следует руководствоваться указаниями по коррекции дозы в таблице 2. При стойком повышении концентрации фосфата можно рассмотреть вопрос о добавлении не содержащего кальций препарата, связывающего фосфат (например, севеламера карбоната).

Таблица 2. Рекомендуемые коррекции дозы на основании концентрации фосфата в сыворотке крови при приеме препарата Балверса уже после проведенной титрации с повышением доз

Концентрация фосфата в сыворотке	Коррекция дозы препарата Балверса
При концентрациях фосфатов $\geq 5,5$ мг/дл (1,77 ммоль/л) следует ограничить потребление фосфатов с пищей до 600–800 мг/сутки.	
$\leq 6,99$ мг/дл ($< 2,24$ ммоль/л)	Продолжать терапию препаратом Балверса в текущей дозе.
7-8,99 мг/дл (2,26-2,90 ммоль/л)	Продолжать терапию препаратом Балверса в текущей дозе. Начать прием фосфат-связывающего препарата с пищей до возвращения концентрации фосфатов до концентрации < 7 мг/дл ($< 2,26$ ммоль/л). При стойком повышении концентрации фосфатов в сыворотке крови ≥ 7 мг/дл ($< 2,26$ ммоль/л) в течение 2 месяцев либо при клинической необходимости – снизить дозу препарата Балверса.
9-10 мг/дл (2,91-3,23 ммоль/л)	Приостановить терапию препаратом Балверса с еженедельной оценкой до возвращения концентрации фосфатов до концентрации < 7 мг/дл ($< 2,26$ ммоль/л) (или до исходного). Начать прием фосфат-связывающего препарата с пищей до снижения концентрации фосфатов до концентрации < 7 мг/дл ($< 2,26$ ммоль/л). Затем можно возобновить терапию препаратом на том же уровне дозы. При стойком повышении концентрации фосфатов в сыворотке крови ≥ 9 мг/дл ($\geq 2,91$ ммоль/л) в течение 1 месяца либо при клинической необходимости – снизить дозу препарата Балверса.
> 10 мг/дл ($> 3,23$ ммоль/л)	Приостановить терапию препаратом Балверса с еженедельной оценкой до возвращения концентрации фосфатов до концентрации < 7 мг/дл ($< 2,26$ ммоль/л) (или до исходного). Затем можно возобновить терапию препаратом Балверса на один уровень дозирования ниже. Если концентрации фосфата ≥ 10 мг/дл ($\geq 3,23$ ммоль/л) сохраняется на протяжении > 2 недель, необходимо окончательно отменить прием препарата Балверса. Симптоматическая терапия по клиническим показаниям.
Значимое ухудшение функции почек по	Окончательно отменить препарат Балверса.

Концентрация фосфата в сыворотке	Коррекция дозы препарата Балверса
сравнению с исходным уровнем, либо гипокальциемия 3 степени вследствие гиперфосфатемии.	

Действия при развитии офтальмологических нарушений

Перед началом терапии препаратом Балверса следует провести исходное офтальмологическое обследование, включающее тест с сеткой Амслера, осмотр глазного дна, оценку остроты зрения и, при наличии такой возможности, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Для профилактики и лечения синдрома сухого глаза следует использовать искусственную слезу, часто наносить увлажняющие или смазывающие глазные гели, по крайней мере каждые 2 часа на протяжении времени бодрствования. При тяжелом течении синдрома сухого глаза, связанного с терапией, требуется консультация офтальмолога.

Далее необходимо проводить ежемесячный контроль за состоянием пациента, включая выполнение теста с сеткой Амслера, а при выявлении каких-либо отклонений – руководствоваться указаниями в таблице 3.

Таблица 3. Действия в случае развития офтальмологических нарушений на терапии препаратом Балверса

Оценка тяжести	Коррекция дозы препарата Балверса
Степень 1: Бессимптомное течение или легкая симптоматика; только клинико-диагностические наблюдения либо аномальные результаты теста с сеткой Амслера.	Направить на офтальмологическое обследование. При невозможности выполнить офтальмологическое обследование в течение 7 дней – приостановить прием препарата Балверса до тех пор, пока не представится возможность провести офтальмологическое обследование. Если по результатам офтальмологического обследования не будет выявлено объективных признаков глазной токсичности, продолжить прием препарата Балверса в той же дозе. Если по результатам офтальмологического обследования будет поставлен диагноз кератит или заболевание сетчатки (т.е. ЦСР ^a), следует приостановить прием препарата Балверса вплоть до разрешения этих явлений. Если явления разрешатся в течение 4 недель от офтальмологического обследования, возобновить прием препарата со снижением дозы на 1 уровень.

Оценка тяжести	Коррекция дозы препарата Балверса
	При возобновлении приема препарата Балверса продолжить проводить контроль на предмет возможного рецидивирования каждые 1–2 недели. В отсутствие рецидивирования рассмотреть вопрос о возврате к более высокой дозе.
Степень 2: Умеренная выраженность, ограничены важные аспекты повседневной жизнедеятельности для соответствующего возраста или снижение остроты зрения не более чем до 0,5 по таблице Сивцева (20/40 по таблице Снеллена) или на ≤ 3 линий от исходной	Сразу же приостановить прием препарата Балверса и направить пациента на офтальмологическое обследование. Если по результатам офтальмологического обследования будет поставлен диагноз кератит или заболевание сетчатки (т.е. ЦСР), следует приостановить прием препарата Балверса до разрешения этих явлений. Если явление разрешится (полностью, с отсутствием симптоматики) в течение 4 недель от офтальмологического обследования, возобновить прием препарата со снижением дозы на 1 уровень. После возобновления приема препарата на протяжении 1 месяца каждые 1–2 недели проводить контроль на предмет возможного рецидивирования.
Степень 3: Тяжелое или значимое с медицинской точки зрения течение, не представляющее непосредственной угрозы потери зрения; ограничены аспекты повседневной жизнедеятельности, относящиеся к самообслуживанию, или снижение остроты зрения до менее 0,5 по таблице Сивцева (20/40 по таблице Снеллена) или на >3 линий от исходной	Сразу же приостановить прием препарата Балверса и направить пациента на офтальмологическое обследование. Если явление разрешится (полностью, с отсутствием симптоматики) в течение 4 недель, прием препарата Балверса можно возобновить со снижением дозы на 2 уровня. На протяжении 1 месяца каждые 1–2 недели проводить контроль на предмет возможного рецидивирования. При рецидиве рассмотреть вопрос об окончательной отмене препарата Балверса.
Степень 4: Последствия представляют угрозу потери зрения; потеря зрения (снижение остроты зрения до 0,1 или ниже по таблице Сивцева [20/200 по	Окончательно отменить препарат Балверса. Наблюдать за пациентом вплоть до разрешения явления или стабилизации состояния.

Оценка тяжести	Коррекция дозы препарата Балверса
таблице Снеллена] в пораженном глазу)	

^a ЦСР = центральная серозная ретинопатия.

Коррекция дозы при других нежелательных реакциях

При применении препарата Балверса отмечались изменения со стороны ногтей, кожи и слизистых оболочек. Следует руководствоваться указаниями по коррекции дозы, изложенными в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендованные коррекции дозы в случае нежелательных реакций со стороны ногтей, кожи и слизистых оболочек на терапии препаратом Балверса

Степень тяжести нежелательной реакции	Балверса
Изменения ногтей	Коррекция дозы препарата Балверса
Степень 1	Продолжать прием в той же дозе.
Степень 2	Рассмотреть вопрос о приостановке приема препарата Балверса с оценкой в течение 1–2 недель. Если это было первое проявление данной нежелательной реакции и его степень снизится до ≤ 1 или до исходной выраженности в течение 2 недель, – возобновить прием препарата Балверса в той же дозе. Если это повторное проявление или пройдет более 2 недель до снижения его степени до ≤ 1 или исходной выраженности, – возобновить прием в дозе на 1 уровень ниже.
Степень 3	Приостановить прием препарата Балверса с оценкой в течение 1–2 недель. Если степень тяжести явления снизится до степени ≤ 1 или до исходной, – возобновить прием препарата Балверса со снижением дозы на 1 уровень.
Степень 4	Окончательно отменить препарат Балверса.
Сухость кожи и кожная токсичность	
Степень 1	Продолжать прием в той же дозе.
Степень 2	Продолжать прием в той же дозе.
Степень 3	Приостановить прием препарата Балверса (на срок до 28 дней) с еженедельными повторными оценками клинического состояния. При снижении тяжести явления до степени ≤ 1 или до исходной

Степень тяжести нежелательной реакции	Балверса
	выраженности – возобновить терапию со снижением дозы на 1 уровень.
Степень 4	Окончательно отменить препарат Балверса.
Стоматит	
Степень 1	Продолжать прием в той же дозе.
Степень 2	Рассмотреть вопрос о приостановке терапии препаратом Балверса, если у пациента имеются другие сопутствующие нежелательные реакции 2 степени. Приостановить терапию препаратом Балверса, если симптомы нежелательных реакций наблюдались более, чем в течение 1 недели. Если терапия препаратом Балверса приостановлена, провести повторную оценку в течение 1–2 недель. Если данное проявление нежелательной реакции возникло впервые и степень его тяжести снизится до ≤ 1 или до исходной выраженности в течение 2 недель, – возобновить прием препарата Балверса в той же дозе. Если данное проявление нежелательной реакции является повторным или снижение степени тяжести явления до ≤ 1 или до исходной выраженности заняло >2 недель – возобновить терапию со снижением дозы на 1 уровень.
Степень 3	Приостановить прием препарата Балверса с проведением повторных оценок клинического состояния в течение 1–2 недель. При снижении тяжести явления до степени ≤ 1 или до исходной выраженности – возобновить терапию со снижением дозы на 1 уровень.
Степень 4	Окончательно отменить препарат Балверса.
Сухость во рту	
Степень 1	Продолжать прием препарата Балверса в той же дозе.
Степень 2	Продолжать прием препарата Балверса в той же дозе.
Степень 3	Приостановить терапию препаратом Балверса (на срок до 28 дней) с еженедельными повторными оценками клинического состояния. При снижении тяжести явления до степени ≤ 1 или до исходной выраженности – возобновить терапию со снижением дозы на 1 уровень.

Таблица 5. Рекомендованные коррекции дозы в случае других нежелательных реакций на терапии препаратом Балверса

Тяжесть нежелательной реакции ^a	Коррекция дозы препарата Балверса
Степень 3	Приостановить терапию препаратом Балверса до разрешения до степени 1 или до исходных значений с последующим возобновлением терапии в дозе на один уровень ниже.
Степень 4	Окончательно отменить препарат Балверса.

^a Коррекция дозы проводится по степеням тяжести, основанным на Общих критериях терминологии нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

На основании данных популяционных фармакокинетических анализов, у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.). Данные по применению препарата Балверса у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек следует рассмотреть альтернативные варианты терапии (см. раздел 5.2.).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.). Данные по применению препарата Балверса у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени ограничены. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени следует рассмотреть альтернативные варианты терапии (см. раздел 5.2.).

Лица пожилого возраста

У лиц пожилого возраста какой-либо специальной коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Имеются ограниченные данные по применению препарата Балверса у пациентов в возрасте старше 85 лет.

Дети

Эрдафитиниб не применяется для лечения уротелиального рака у детей.

Способ применения

Препарат Балверса предназначен для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком примерно в одно и то же время каждый день; допускается прием как с пищей, так и без нее.

Во время терапии препаратом Балверса следует избегать употребления грейпфрутов или померанцев вследствие их сильного ингибирующего действия на изофермент CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эрдафитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны органа зрения

Перед началом приема препарата Балверса необходимо провести базовое офтальмологическое обследование, включающее тест Амслера, офтальмоскопию, оценку остроты зрения и, при наличии такой возможности, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Препарат Балверса может вызывать нарушения со стороны органа зрения, включая центральную серозную ретинопатию (ЦСР) (групповой термин, включающий отслойку пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)), приводящую к дефектам полей зрения (см. разделы 4.7. и 4.8.). Общая частота развития ЦСР была выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (33,3 %) по сравнению с пациентами младше < 65 лет (28,8 %). Явления ОПЭС чаще регистрировались у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (6,3 %) по сравнению с пациентами младше < 65 лет (2,1 %). У пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется тщательный клинический мониторинг, так же, как и у пациентов с клинически значимыми нарушениями со стороны органа зрения, такими как патологии сетчатки, включая, в том числе, ЦСР, дегенерацию макулярной области/сетчатки, диабетическую ретинопатию и отслойку сетчатки в анамнезе (см. раздел 4.8.).

Проявления синдрома сухого глаза наблюдались у 16,7 % пациентов, получавших препарат Балверса, у 0,3 % пациентов проявления относились к степени тяжести 3 или 4 (см. раздел 4.8.). Всем пациентам следует проводить профилактику или лечение синдрома сухого глаза с использованием смазывающих средств (например, искусственных заменителей слезной жидкости, увлажняющих или смазывающих офтальмологических гелей или мазей) по крайней мере каждые 2 часа в период бодрствования. При тяжелом течении синдрома сухого глаза, связанного с терапией, требуется консультация офтальмолога.

В первые 4 месяца лечения офтальмологическое обследование, включающее тест Амслера, следует проводить ежемесячно, далее – каждые 3 месяца и в срочном порядке при появлении любых симптомов со стороны органа зрения (см. раздел 4.3.). В случае

выявления каких-либо отклонений необходимо следовать рекомендациям, приведенным в таблице 3. Офтальмологическое обследование должно включать оценку остроты зрения, биомикроскопию глаза, осмотр глазного дна и оптическую когерентную томографию. У пациентов, возобновивших терапию препаратом Балверса после офтальмологических нежелательных явлений, следует проводить тщательный мониторинг, включающий офтальмологические обследования.

В случае развития ЦСР следует приостановить терапию препаратом Балверса, если явление не разрешится в течение 4 недель, либо если его тяжесть будет соответствовать степени 4, препарат необходимо окончательно отменить. В случае развития офтальмологических нежелательных реакций необходимо следовать рекомендациям по модификации дозы (см. раздел 4.2., пункт «Действия при развитии офтальмологических нарушений»).

Гиперфосфатемия

Прием препарата Балверса может вызывать гиперфосфатемию. Длительная гиперфосфатемия может быть причиной минерализации мягких тканей, кожного кальциноза, неуремической кальцифилаксии, гипокальциемии, анемии, вторичного гиперпаратиреоза, спазмов мышц, судорожной активности, удлинения интервала QT и нарушений ритма. Гиперфосфатемия отмечалась в начале терапии препаратом Балверса, большинство нежелательных реакций возникало в первые 3–4 месяца терапии, а нежелательные реакции 3 степени – в течение первого месяца.

Следует проводить мониторинг гиперфосфатемии на протяжении всего лечения. Следует ограничить потребление фосфатов с пищей (до 600–800 мг в сутки), а также избегать сопутствующего применения препаратов, способных повысить концентрации фосфатов в сыворотке крови в случае концентраций фосфатов $\geq 5,5$ мг/дл ($\geq 1,77$ ммоль/л) (см. раздел 4.2.). Пациентам, принимающим эрдафитиниб, не рекомендуется прием витамина D вследствие его потенциальной способности повышать концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови.

Если концентрация фосфатов в сыворотке крови выше 7 мг/дл (2,26 ммоль/л), следует рассмотреть назначение перорального фосфат-связывающего препарата, до тех пор, пока концентрация фосфата в сыворотке крови не снизится до значений < 7 мг/дл (2,26 ммоль/л). В зависимости от длительности и тяжести гиперфосфатемии может потребоваться приостановка, снижение дозы или окончательная отмена препарата Балверса, см. таблицу 2 (раздел 4.2.).

Применение с препаратами, способными удлинять интервал QT

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Балверса с

препаратами, способными к удлинению интервала QT, либо с препаратами, которые могут индуцировать развитие тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes), в частности антиаритмических препаратов класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, ибутилид), макролидных антибиотиков, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, циталопрам, эсциталопрам), метадона, моксифлоксацина и антипсихотических препаратов (например, галоперидола и тиоридазина).

Гипофосфатемия

Во время лечения препаратом Балверса возможно развитие гипофосфатемии. Концентрацию фосфатов в сыворотке следует контролировать во время лечения эрдафитинибом и в периоды приостановки терапии. Если концентрация фосфатов в сыворотке снизится до значений ниже нормы, следует отменить фосфат-связывающие препараты, и ограничения на потребление фосфатов с пищей (если применимо). Проявления тяжелой гипофосфатемии включают спутанность сознания, судороги, очаговые неврологические симптомы, сердечную недостаточность, дыхательную недостаточность, мышечную слабость, рабдомиолиз и гемолитическую анемию. Информация о коррекции дозы приведена в разделе 4.2. Случаи гипофосфатемии степени 3–4 были зарегистрированы у 1 % пациентов.

Нарушения со стороны ногтей

На фоне терапии препаратом Балверса очень часто встречаются нарушения со стороны ногтей, включая онихолизис, изменения цвета ногтей и паронихию (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо наблюдать на предмет признаков токсического действия на ногти. Пациентам следует рекомендовать профилактическую терапию, в частности, это надлежащая гигиена, безрецептурные препараты, укрепляющие ногти (при необходимости), а также отслеживание признаков инфекций. В случае развития проявлений токсичности, связанных с эрдафитинибом, терапию препаратом Балверса следует отменить или скорректировать (см. таблицу 4).

Нарушения со стороны кожи

На фоне терапии препаратом Балверса очень часто встречаются нарушения со стороны кожи, включая сухость кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ), алопецию и зуд (см. раздел 4.8.).

За пациентами следует наблюдать, кроме того, необходимо обеспечить поддерживающие

меры, включая предупреждение воздействия солнечных лучей и чрезмерного использования мыла и купания. Пациентам следует регулярно пользоваться увлажняющими средствами и избегать парфюмированных продуктов (содержащих ароматизаторы). В случае развития проявлений токсичности, связанных с эрдафитинибом, терапию препаратом Балверса следует отменить или скорректировать (см. таблицу 4).

Реакции фоточувствительности

Вследствие потенциального риска реакций фототоксичности на фоне терапии препаратом Балверса следует избегать воздействия солнечных лучей, в частности носить одежду, защищающую от солнца, и/или пользоваться солнцезащитными средствами.

Нарушения со стороны слизистых оболочек

На фоне терапии препаратом Балверса очень часто наблюдаются стоматит и сухость во рту (см. раздел 4.8.). Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае ухудшения симптомов. За пациентами следует наблюдать, кроме того, нужно обеспечить поддерживающие меры, включающие надлежащую гигиену полости рта и отказ от острых и/или кислых продуктов. В случае развития проявлений токсичности, связанных с эрдафитинибом, терапию препаратом Балверса следует отменить или скорректировать (см. таблицу 4).

Лабораторные анализы

У пациентов, получающих препарат Балверса, зарегистрированы случаи повышения уровня креатинина, гипонатриемии, повышения трансаминаз и анемии (см. раздел 4.8.). Во время лечения препаратом Балверса с целью отслеживания подобных изменений следует регулярно проводить общий анализ крови и биохимический анализ сыворотки крови.

Репродуктивная токсичность и токсичность в отношении эмбриона и плода

Исходя из механизма действия и результатов исследований влияния на репродуктивную функцию животных, эрдафитиниб является эмбриотоксичным и тератогенным препаратом (см. раздел 5.3.). Беременным женщинам следует сообщить о потенциальном риске для плода. Пациенткам с детородным потенциалом следует рекомендовать использовать высокоэффективные методы контрацепции до начала лечения, во время терапии и на протяжении 1 месяца после приема последней дозы (см. раздел 4.6.).

Пациентов мужского пола следует проконсультировать по поводу использования средств

контрацепции (например, презервативов) и о необходимости избегать донорства или консервации спермы во время терапии и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Балверса (см. раздел 4.6.).

Пациенткам с детородным потенциалом до начала лечения препаратом Балверса рекомендуется провести тест на беременность с использованием высокочувствительной методики.

Одновременное применение с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 или изофермента CYP3A4

В случае одновременного применения препарата Балверса с умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 или сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима коррекция дозы (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение с сильными или умеренными индукторами изофермента CYP3A4

Одновременное применение препарата Балверса с сильными индукторами изо фермента CYP3A4 не рекомендуется. Одновременного применения препарата Балверса с умеренными индукторами изофермента CYP3A4 требуется коррекция дозы (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение с гормональными контрацептивными препаратами

Одновременное применение препарата Балверса с гормональными контрацептивными препаратами может снижать их эффективность. Пациенткам, применяющим гормональные контрацептивные препараты, следует рекомендовать использовать альтернативные средства контрацепции, на которые не влияют индукторы ферментов (например, негормональные внутриматочные средства), либо пользоваться дополнительными негормональными средствами контрацепции (например, презервативами) во время лечения и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Балверса (см. разделы 4.5. и 4.6.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффект прочих препаратов в отношении препарата Балверса

В Таблице 6 представлены варианты взаимодействия с другими лекарственными препаратами, влияющие на экспозицию препарата Балверса или на концентрацию фосфатов

в сыворотке крови, и тактика их клинического ведения.

Таблица 6. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющее на препарат Балверса

Умеренные ингибиторы изофермента CYP2C9 или сильные ингибиторы изофермента CYP3A4	
Клиническая значимость	- Совместное применение препарата Балверса с умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 или сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 приводило к повышению концентраций эрдафитиниба в плазме крови. Средние отношения (90% ДИ) C_{max} и AUC_{∞} эрдафитиниба были равны 121% (99,9, 147) и 148% (120, 182), соответственно, при совместном применении с флуконазолом, умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4, по сравнению с приемом только эрдафитиниба. При одновременном применении с итраконазолом, сильным ингибитором CYP3A4 и ингибитором Р-гликопротеина, C_{max} эрдафитиниба была равна 105% (90% ДИ: 86,7, 127) и AUC_{∞} 134% (90% ДИ: 109, 164) относительно приема только эрдафитиниба. - Повышение концентраций эрдафитиниба в плазме крови может привести к увеличению связанной с препаратом токсичности (см. раздел 4.4.).
Клиническая тактика	- Следует рассмотреть применение альтернативных препаратов без влияния на ферменты или с минимальным ингибирующим воздействием. - Если совместное применение с умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 или сильным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, флуконазол, миконазол, церитиниб, кларитромицин, телитромицин, элвитегравир, ритонавир, паритапревир, саквинавир, нефазодон, нелфинавир, типранавир, лопинавир, амиодарон) неизбежно, уменьшите дозу препарата Балверса до следующей более низкой дозы, исходя из связанной с препаратом токсичности (см. раздел 4.2.). При отмене умеренного ингибитора изофермента CYP2C9 или сильного ингибитора изофермента CYP3A4 доза препарата Балверса может быть повышена с учетом связанной с препаратом токсичности. (см. раздел 4.4.).

	Во время терапии препаратом Балверса следует избегать употребления грейпфрутов или померанцев вследствие их сильного ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.2).
Сильные индукторы изофермента CYP3A4	
Клиническая значимость	- Совместное применение препарата Балверса с карбамазепином, - сильным индуктором CYP3A4 приводит к существенному снижению концентрации эрдафитиниба в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепином средние отношения C_{max} и AUC_∞ эрдафитиниба составляли 65,4% (90% ДИ: 60,8, 70,5) и 37,7% (90% ДИ: 35,4, 40,2), по сравнению с приемом только эрдафитиниба. - Снижение концентраций эрдафитиниба в плазме крови может приводить к снижению активности препарата Балверса.
Клиническая тактика	Следует избегать совместного применения препарата Балверса с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (апалутамид, энзалутамид, ивосидениб, митотан, рифапентин, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и зверобой продырявленный).
Умеренные индукторы изофермента CYP3A4	
Клиническая значимость	- Совместное применение препарата Балверса с умеренными индукторами CYP3A4 может привести к снижению концентрации эрдафитиниба в плазме. - Снижение концентрации эрдафитиниба в плазме может привести к снижению его активности.
Клиническая тактика	В случае применения препарата Балверса с умеренным индуктором CYP3A4 (например, дабрафениб, бозентан, эфавиренз, этравирин, лорлатиниб, фенобарбитал, примидон, рифабутин, соторасиб), следует осторожно повысить дозу на 1–2 мг, после чего постепенно корректировать каждые 2-3 недели на основании клинического мониторинга нежелательных реакций, при этом итоговая доза не должна быть выше 9 мг. После прекращения приема умеренного индуктора CYP3A4 можно скорректировать дозу препарата Балверса в обратную сторону с учетом токсичности, связанной с приемом препарата (см. разделы 4.2. и 4.4.).
Препараты, изменяющие концентрацию фосфатов в сыворотке крови	
Клиническая значимость	Совместное применение препарата Балверса с другими препаратами, изменяющими концентрацию фосфатов в сыворотке

	крови (например, добавками, содержащими витамин D), может вызвать повышение или снижение концентрации фосфатов в сыворотке крови (см. раздел 5.1.). Изменение концентрации фосфатов в сыворотке крови на фоне применения препаратов, влияющих на нее (помимо эрдафитиниба), может отразиться на оценке необходимости повышения стартовой дозы эрдафитиниба (см. раздел 4.2.).
Клиническая тактика	Избегать совместного применения препаратов, изменяющих концентрацию фосфатов в сыворотке крови, с препаратом Балверса до периода возможного повышения стартовой дозы на основе концентрации фосфатов в сыворотке крови (дни 14–21) (см. раздел 4.2.).
Препараты, уменьшающие кислотность среды	
Клиническая значимость	Эрдафитиниб является веществом с адекватной растворимостью в диапазоне значений pH от 1 до 7,4. Предполагается, что препараты, уменьшающие кислотность среды (например, антацидные средства, H₂-антагонисты или ингибиторы протонной помпы) не будут влиять на биодоступность эрдафитиниба.
Клиническая тактика	Коррекция дозы препарата Балверса при совместном применении с препаратами, уменьшающим кислотность среды, не требуется.
Препараты, воздействующие на транспортные системы	
Клиническая значимость	Эрдафитиниб является субстратом и ингибитором Р-гликопротеина. Предполагается, что ингибиторы Р-гликопротеина (например, амиодарон) не будут оказывать клинически значимого влияния на экспозицию эрдафитиниба.
Клиническая тактика	Коррекция дозы препарата Балверса при совместном применении с препаратами, воздействующими на транспортные системы, не требуется.
Севеламер	
Клиническая значимость	Клинически значимых различий в фармакокинетике эрдафитиниба у пациентов, получающих севеламер, не наблюдалось.
Клиническая тактика	Коррекция дозы препарата Балверса при совместном применении с севеламером не требуется.

Эффект препарата Балверса в отношении других лекарственных препаратов

В таблице 7 описано влияние препарата Балверса на другие препараты и клиническое ведение в таких ситуациях.

Таблица 7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющее на другие препараты

Субстраты изофермента СУР3А4, включая гормональные контрацептивы	
Клиническая значимость	- Средние отношения C_{max} и AUC_{∞} мидазолама (чувствительного субстрата СУР3А4) при одновременном применении с эрдафитинибом составляли 86,3% (90% ДИ: 73,5, 101) и 82,1% (90% ДИ: 70,8, 95,2), соответственно, по сравнению с приемом только мидазолама. - Эрдафитиниб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику мидазолама (чувствительного субстрата СУР3А4). Тем не менее, нельзя исключить, что индукция изофермента СУР3А4 после приема препарата Балверса в виде монотерапии или в комбинации с другими индукторами изофермента СУР3А4 может снизить эффективность гормональных контрацептивных препаратов.
Клиническая тактика	Пациентам, применяющим гормональные контрацептивные препараты, следует порекомендовать использовать альтернативные средства контрацепции, на которые не влияют индукторы изоферментов (например, негормональные внутриматочные средства), либо пользоваться дополнительными негормональными средствами контрацепции (например, презервативами) во время лечения и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Балверса (см. раздел 4.4).
Субстраты транспортера органических катионов типа 2 (ОСТ2)	
Клиническая значимость	- Средние отношения C_{max} и AUC_{∞} метформина (чувствительного субстрата ОСТ2) при одновременном применении с эрдафитинибом составляли 109% (90% ДИ: 90,3, 131) и 114% (90% ДИ: 93,2, 139), соответственно, по сравнению с приемом только метформина. - Эрдафитиниб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина (чувствительного субстрата СУР3А4).
Субстраты Р-гликопротеина (Р-gp)	
Клиническая значимость	Эрдафитиниб является ингибитором Р-гликопротеина. Совместное применение препарата Балверса с субстратами

	Р-гликопротеина может приводить к повышению концентраций субстратов Р-гликопротеина в плазме крови. Повышение концентраций субстратов Р-гликопротеина в плазме крови может приводить к повышению токсичности субстратов Р-гликопротеина.
Клиническая тактика	Пероральные препараты, являющиеся субстратами Р-гликопротеина и обладающие узким терапевтическим диапазоном (например, колхицин, дигоксин, дабигатран и апиксабан), следует принимать по крайней мере за 6 часов до или после приема эрдафитиниба для того, чтобы свести к минимуму возможность взаимодействия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

У женщин, способных к деторождению, рекомендуется провести высокочувствительный тест на беременность перед началом приема препарата Балверса.

Препарат Балверса при приеме беременными женщинами может причинить вред плоду. Пациенткам, способным к деторождению, необходимо рекомендовать использовать высокоэффективные методы контрацепции до и во время терапии, а также на протяжении 1 месяца после завершающей дозы препарата Балверса. Пациенты мужского пола должны применять методы контрацепции (например, пользоваться презервативами), а также не выступать в качестве доноров спермы и не сохранять сперму во время терапии и на протяжении 1 месяца после завершающей дозы препарата Балверса.

Одновременное применение препарата Балверса может снизить эффективность гормональных контрацептивных средств. Пациенткам, применяющим гормональные контрацептивные препараты, следует порекомендовать использовать альтернативные средства контрацепции, на которые не влияют индукторы ферментов (например, негормональные внутриматочные средства), либо пользоваться дополнительными негормональными средствами контрацепции (например, презервативами) во время лечения и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Балверса (см. раздел 4.5.).

Беременность

В настоящее время отсутствуют данные о применении эрдафитиниба у беременных женщин. В исследованиях на животных была установлена его репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.). Исходя из механизма действия эрдафитиниба и результатов исследований влияния на репродуктивную функцию животных, препарат Балверса не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда исходя из клинического состояния

женщины необходимо лечение эрдафитинибом.

При приеме препарата Балверса во время беременности, либо если пациентка забеременеет во время терапии препаратом Балверса, следует разъяснить пациентке потенциальную опасность для плода, а также предоставить ей сведения о существующих клинических возможностях и вариантах дальнейшей терапии. Следует рекомендовать пациенткам обратиться к врачу в случае наступления беременности и подозрении на беременность во время терапии препаратом Балверса и на протяжении 1 месяца после ее завершения.

Лактация

Отсутствуют данные о выделении эрдафитиниба в человеческое молоко, об эффектах препарата Балверса в отношении детей, находящихся на грудном вскармливании или в отношении выработки молока. Учитывая потенциальную возможность серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом Балверса, у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не рекомендуется кормить грудью во время терапии препаратом Балверса, а также на протяжении 1 месяца после завершающей дозы препарата Балверса.

Фертильность

В настоящее время отсутствуют данные о влиянии эрдафитиниба на фертильность человека. Специальных исследований фертильности на животных для эрдафитиниба не проводили (см. раздел 5.3.). На основании предварительной оценки фертильности в исследованиях на животных общего профиля (см. раздел 5.3) и фармакологического действия эрдафитиниба, нельзя исключить нарушений фертильности мужчин и женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований, которые позволили бы определить эффекты эрдафитиниба в отношении способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводилось. Тем не менее, при применении ингибиторов FGFR, включая и препарат Балверса, описано развитие нарушений со стороны органа зрения, включая центральную серозную ретинопатию или кератит. При появлении у пациентов нарушений зрения, обусловленных терапией, рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и другими транспортными средствами вплоть до разрешения соответствующих эффектов (см. раздел 4.4.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были гиперфосфатемия (78,5%), диарея (55,5%), стоматит (52,8%), сухость во рту (39,9%), снижение аппетита (31,7%), сухость кожи (28,0%), центральная серозная ретинопатия (28%), анемия (28,2%), запор (27,3%), дисгевзия (26,3%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ) (25,5%), алопеция (23,2%), астения (23%), повышение аланинаминотрансферазы (21,7%), онихолизис (21,7%), утомляемость (20,3%), тошнота (18,6%), снижение массы тела (18,4%), повышение аспартатаминотрансферазы (18%), синдром сухого глаза (16,7%), изменение цвета ногтей (15,9%), рвота (13,8%), повышение уровня креатинина в крови (13,8%), гипонатриемия (13,4%), паронихии (12,5%), дистрофия ногтей (11,9%), онихомадез (11,5%), носовое кровотечение (10,6%), нарушения со стороны ногтей (10,2%) и боль в животе (10%).

Наиболее частыми НЛР степени 3 или выше были стоматит (10,6%), гипонатриемия (8,8%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (7,9%), онихолизис (4,8%), диарея (4,0%), гиперфосфатемия (2,9%), снижение аппетита (2,5%) и дистрофия ногтей (2,5%). Связанные с терапией НЯВЛ степени 3 или 4 (47,6% и 43,5%) и связанные с терапией серьезные нежелательные явления (14,6% и 10,5%) чаще регистрировались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, чем у пациентов <65 лет.

Нежелательные реакции, приводившие к снижению дозы, были зарегистрированы у 59,7% пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к снижению дозы, были стоматит (15,4%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (9,6%), онихолизис (7,3%) и гиперфосфатемия (5,2%).

Нежелательные реакции, приведшие к прекращению терапии, были зарегистрированы у 19,4% пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями, требовавшими прекращения терапии, были отслойка пигментного эпителия сетчатки (1,7%) и стоматит (1,5%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Профиль безопасности основан на объединенных данных по 479 пациентам с местнораспространенным нерезектабельным или метастатическим уротелиальным раком, которые получали терапию препаратом Балверса в клинических исследованиях. Пациенты получали терапию препаратом Балверса в начальной дозе 8/9 мг внутрь 1 раз в сутки. Медиана длительности терапии была равна 4,8 месяца (диапазон: 0,1–43,4 месяца).

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях, перечислены ниже в таблице 8 по категориям частоты. Категории частоты определяются следующим

образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены по убыванию серьезности.

Таблица 8. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения ^a	Все степени (%)	Степень 3 (%)	Степень 4 (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Очень часто	28	6	0
Эндокринные нарушения	Гиперпаратиреоз	Часто	3	0	0
Нарушения метаболизма и питания	Гиперфосфатемия	Очень часто	78	3	<1
	Гипонатриемия	Очень часто	13	7	2
	Снижение аппетита	Очень часто	32	3	0
	Гиперкальциемия	Часто	6	1	0
	Гипофосфатемия	Часто	6	1	0
Нарушения со стороны нервной системы	Дистевзия	Очень часто	26	1	0
Нарушения со стороны органа зрения	Сухость глаз	Очень часто	17	<1	0
	Центральная серозная ретинопатия*	Очень часто	28	2	0
	Язвенный кератит	Часто	1	<1	0
	Конъюнктивит	Часто	10	0	0
	Повышенное слезотечение	Часто	9	0	0
	Кератит	Часто	5	1	0
	Ксерофтальмия	Часто	5	<1	0
	Катаракта	Часто	4	<1	<1
	Блефарит	Часто	3	0	0

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения ^a	Все степени (%)	Степень 3 (%)	Степень 4 (%)
Нарушения со стороны сосудов	Кальцификация сосудов	Нечасто	<1	<1	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Очень часто	11	0	0
	Сухость в полости носа	Часто	5	0	0
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	56	4	<1
	Стоматит**	Очень часто	53	11	0
	Сухость в полости рта	Очень часто	40	<1	0
	Запор	Очень часто	27	1	0
	Тошнота	Очень часто	19	1	0
	Рвота	Очень часто	14	2	0
	Боль в животе	Очень часто	10	1	0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Диспепсия	Часто	7	0	0
	Гипербилирубинемия	Часто	3	1	0
	Нарушение функции печени	Часто	2	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Цитолиз печени	Часто	1	0	0
	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Очень часто	25	8	0
	Алопеция	Очень часто	23	1	0
	Сухость кожи	Очень часто	28	1	0
	Кожные трещины	Часто	4	<1	0
	Сыпь	Часто	4	<1	0
	Зуд	Часто	4	0	0
	Шелушение кожи	Часто	3	0	0
	Ксеродерма	Часто	3	0	0
	Гиперкератоз	Часто	3	<1	0
	Экзема	Часто	2	0	0

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения ^a	Все	Степень 3	Степень 4
			степени (%)	(%)	(%)
	Повреждения кожи	Часто	1	<1	0
	Атрофия кожи	Нечасто	<1	0	0
	Ладонная эритема	Нечасто	<1	0	0
	Кожная токсичность	Нечасто	11	<1	0
	Паронихия	Очень часто	13	1	0
	Онихолизис	Очень часто	22	5	0
	Онихомадезис (расщепление ногтей)	Очень часто	11	1	0
	Дистрофия ногтей	Очень часто	12	3	0
	Патология ногтей	Очень часто	10	2	0
	Изменение цвета ногтей	Очень часто	16	1	0
	Онихалгия	Часто	4	1	0
	Онихоклазия	Часто	1	<1	0
	Бугристость ногтей	Часто	3	<1	0
	Кровоизлияние в ногтевое ложе	Нечасто	<1	0	0
	Дискомфорт в области ногтей	Нечасто	<1	0	0
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острое поражение почек	Часто	5	2	<1
	Нарушение функции почек	Часто	5	<1	0
	Почечная недостаточность	Часто	3	1	0
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Очень часто	23	4	0
	Усталость	Очень часто	20	2	<1
	Сухость слизистых оболочек	Нечасто	1	0	0

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения ^a	Все степени (%)	Степень 3 (%)	Степень 4 (%)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня аланинамино-трансферазы	Очень часто	22	2	0
	Снижение веса	Очень часто	18	2	0
	Повышение уровня аспартатамино-трансферазы	Очень часто	18	1	0
	Повышение уровня креатинина в крови	Очень часто	14	0	0

* Центральная серозная ретинопатия включает отслоение сетчатки, отслоение стекловидного тела, отек сетчатки, ретинопатию, хориоретинопатию, отслоение пигментного эпителия сетчатки, отслоение пигментного эпителия сетчатки в зоне желтого пятна, отслоение желтого пятна, серозное отслоение сетчатки, субретинальную жидкость, утолщение сетчатки, хориоретинит; серозную ретинопатию, макулопатию, хориоидальный экссудат, помутнение в поле зрения, расстройство зрения, уменьшение остроты зрения.

** Стоматит включает язвы во рту.

^a Частотные категории основаны на частоте явлений всех степеней токсичности (%) в объединенной популяции пациентов с мУР, получавших эрдафитиниб в начальной дозе 8 или 9 мг 1 раз в сутки; очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$).

Примечание: «объединенная популяция пациентов с распространенным уротелиальным раком, получавших эрдафитиниб в начальной дозе 8 или 9 мг 1 раз в сутки» включает пациентов с распространенным уротелиальным раком, получавших эрдафитиниб в дозе 8 или 9 мг 1 раз в сутки в завершенных исследованиях EDI1001 (05 июля 2017 года), BLC2001 (основное исследование – 27 июля 2021 года), а также в продолжающемся исследовании BLC3001 (Когорта 1 и Когорта 2; дата прекращения сбора данных – 15 января 2023 года), BLC2001 (подисследование межлекарственного взаимодействия, 15 сентября 2022 года) и BLC2002 (только участники из группы монотерапии, 30 сентября 2022 года).

Примечание: проценты округлены до ближайшего целого числа, проценты >0 , но $<0,5$ представлены как « <1 ». Нежелательные явления кодировали при помощи MedDRA, версия 24.1.

Описание отдельных нежелательных реакций

Следующие НР были зарегистрированы при применении препарата Балверса и считаются наиболее частыми эффектами класса ингибиторов тирозинкиназы FGFR.

Центральная серозная ретинопатия (ЦСР)

При применении препарата Балверса, как и других ингибиторов FGFR, описано развитие

ЦСР. Нежелательные реакции, представляющие ЦСР, отмечались у 21,5% пациентов.

Наиболее частые явления этой категории включали хориоретинопатию, отслойку пигментного эпителия сетчатки, отслойку сетчатки, ретинопатию и скопление жидкости под сетчаткой. Большинство явлений центральной серозной ретинопатии возникали в первые 90 дней лечения. Медиана времени до развития первого эпизода явления любой степени тяжести составляла 45 дней (см. раздел 4.4.).

Прочие нарушения со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения (кроме центральной серозной ретинопатии) были зарегистрированы у 43,2% пациентов. Наиболее частые явления включали синдром сухого глаза (16,7%) и нечеткость зрения (10,2%). Среди этих пациентов у 7,5% потребовалось снижение дозы, и у 9,2% – приостановка терапии. У 2,1% пациентов терапия эрдафитинибом была отменена вследствие нарушений со стороны органа зрения. Медиана времени до первого эпизода нарушений со стороны органа зрения составляла 49 дней (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны ногтей

Нарушения со стороны ногтей отмечались у 62,6% пациентов. Наиболее частые явления включали онихолизис (21,7%), изменения цвета ногтей (15,9%), паронихии (12,5%), дистрофию ногтей (11,9%) и онихомадезис (11,5%). Частота возникновения нарушений со стороны ногтей повышалась после первого месяца терапии. Медиана времени до развития нарушений со стороны ногтей (любой степени) составила 63 дня.

Нарушения со стороны кожи

Нарушения со стороны кожи отмечались у 54,5% пациентов. Наиболее частые явления включали сухость кожи (28%) и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (25,5%). Медиана времени до развития нарушений со стороны кожи (любой степени) составила 47 дней.

Желудочно-кишечные нарушения

Желудочно-кишечные нарушения были зарегистрированы у 83,9% пациентов. Наиболее частые явления включали диарею (55,5%), стоматит (52,8%) и сухость во рту (39,9%). Медиана времени до развития желудочно-кишечных нарушений любой степени тяжести составила 15 дней.

Гиперфосфатемия и минерализация мягких тканей

Препарат Балверса может вызывать гиперфосфатемию. На фоне гиперфосфатемии наблюдались следующие явления: минерализация мягких тканей, кальциноз кожи, неуремическая кальцифилаксия и кальцификация сосудов. Повышение концентраций фосфата является ожидаемым и транзиторным лабораторным отклонением (см. раздел 5.1.,

подраздел «Фармакодинамические эффекты»). Гиперфосфатемия отмечалась в качестве нежелательного явления у 78,5% пациентов, получавших препарат Балверса. Эпизодов гиперфосфатемии, которые были бы расценены как серьезные, не было. Гиперфосфатемия возникала на ранних этапах лечения эрдафитинибом, явления степени 1–2, как правило, наблюдались в первые 3 или 4 месяца, а явления степени 3 – в первый месяц. Медиана времени до развития эпизодов гиперфосфатемии (любой степени) составила 16 дней. Кальцификация сосудов наблюдалась у 0,3% пациентов, получавших препарат Балверса.

Гипофосфатемия

Эрдафитиниб может вызывать гипофосфатемию. Гипофосфатемия наблюдалась у 5,6% пациентов. У 1,0% пациентов была зарегистрирована гипофосфатемия степени 3–4. Медиана времени до развития явлений степени 3 была равна 140 дней. Ни одно из явлений не было серьезным, и ни одно из них не привело к прекращению терапии или снижению дозы. Приостановка лечения потребовалась у 0,2% пациентов.

Отклонения результатов лабораторных анализов

Отклонения результатов лабораторных анализов (кроме гиперфосфатемии, которая описана отдельно) были зарегистрированы у 53,4% пациентов. Наиболее частыми лабораторными отклонениями были анемия (28,2% [135 пациентов]; медиана времени до развития 44 дней; у 38,5% [52/135] явление разрешилось), повышение аланинаминотрансферазы (21,7% [104 пациента]; медиана времени до развития 41 дней; у 75% [78/104] явление разрешилось), повышение аспартатаминотрансферазы (18% [86 пациентов]; медиана времени до развития 37 дней; у 73,3% [63/86] явление разрешилось), повышение уровня креатинина в крови (14,2% [68 пациентов]; медиана времени до развития 57 дней; у 44,1% [30/68] явление разрешилось) и гипонатриемия (13,4% [64 пациента]; медиана времени до развития 55 дней; у 51,6% [33/64] явление разрешилось).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере
здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская
площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств и
медицинских изделий» Комитета
медицинского и фармацевтического
контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова,
д. 13

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

В случае передозировки необходимо прекратить прием препарата Балверса и провести симптоматическую терапию до уменьшения выраженности или разрешения клинической токсичности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецепторов фактора роста фибробластов.

Код АТХ: L01EN01

Механизм действия

Согласно данным, полученным *in vitro*, эрдафитиниб – высокоселективный ингибитор киназ, связывающийся с FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 и ингибирующий их ферментную активность. Эрдафитиниб также связывается с RET, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB, FLT4, KIT и VEGFR2. В линиях клеток злокачественных опухолей с активацией FGFR-зависимого сигнального пути концентрация эрдафитиниба, необходимая для 50%-ного подавления опухолевого роста (IC₅₀), находилась в пределах нижнего наномолярного диапазона от 0,1 до 129,2 нмоль. Эрдафитиниб ингибировал фосфорилирование и сигнальную активность FGFR и снижал жизнеспособность клеток в клеточных линиях с экспрессией генетически измененного FGFR, включая точечные мутации, амплификации и слияния. Для эрдафитиниба показана противоопухолевая активность на клеточных линиях и моделях-ксенотрансплантатах с FGFR-зависимым онкогенезом, полученных из различных типов

опухолей, включая рак мочевого пузыря.

Фармакодинамические эффекты

Электрофизиология сердца

На основе оценки интервала QTc в открытом исследовании с повышением дозы и расширенной оценкой выбранной дозы у 187 онкологических пациентов эрдафитиниб не оказывал существенного влияния (то есть удлинения >20 мс) на интервал QTc.

Фосфат в сыворотке крови

Эрдафитиниб повышал концентрацию фосфатов в сыворотке крови в результате ингибирования FGFR. Доза препарата Балверса должна быть увеличена до максимально рекомендуемой для достижения таргетной концентрации фосфатов в сыворотке, составляющей 5,5–7,0 мг/дл (1,77–2,26 ммоль/л), в ранних циклах с продолжительным ежедневным применением (см. раздел 4.2.).

В клинических исследованиях эрдафитиниба было запрещено использование препаратов, которые могут повышать концентрацию фосфатов в сыворотке, например, добавок, содержащих фосфат калия, добавок, содержащих витамин D, антацидов, использования клизм или слабительных средств, содержащих фосфаты, а также препаратов, в состав которых в качестве вспомогательных веществ входят фосфаты, за исключением ситуаций, когда отсутствуют альтернативы данным препаратам. При повышении концентрации фосфатов разрешено использование фосфат-связывающих средств. Следует избегать совместного применения с препаратами, способными изменить концентрацию фосфатов в сыворотке крови, до периода возможного повышения дозы на основе концентрации фосфатов в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Клиническая эффективность и безопасность

Уротелиальный рак с отдельными мутациями и/или слияниями генов FGFR

Исследование BLC3001 (THOR) представляло собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы для оценки общей выживаемости (ОВ) при применении эрдафитиниба по сравнению с химиотерапией (доцетакселом или винфлунином) или пембролизумабом у пациентов с распространенным уротелиальным раком с определенными абберациями в генах FGFR, у которых произошло прогрессирование после 1 или 2 предшествующих линий терапии, по крайней мере одна из которых включала ингибитор PD-1 или PD-L1 (анти-PD-(L)-1) (Когорта 1), либо после 1 предшествующей линии терапии, не содержащей анти-PD-(L)1 (Когорта 2). Пациенты, у которых прогрессирование заболевания произошло в течение 12 месяцев после заключительной дозы неоадьювантной или адьювантной химиотерапии или иммунотерапии, считались получавшими системную терапию по поводу метастатического

заболевания.

Исследование BLC3001 (THOR) – Когорта 1

В общей сложности 266 пациентов, ранее получавших анти-PD-(L)1, были рандомизированы для получения терапии эрдафитинибом (8 мг с титрацией дозы до 9 мг в индивидуальном порядке) по сравнению с химиотерапией (доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели или винфлунин 320 мг/м² 1 раз в 3 недели).

По результатам анализа опухолевой ткани требовалось установить по крайней мере одно из следующих слияний гена FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; либо одну из следующих мутаций гена FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. В Когорте 1 соответствие молекулярным критериям отбора определяли на основании анализа FGFR в центральной (74,6%) или местной (25,4%) лаборатории. В центральной лаборатории для обнаружения генетических изменений FGFR в образцах опухоли использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В местных лабораториях использовали результат анализа образцов опухолевой ткани или крови, полученный ранее при помощи секвенирования нового поколения (NGS).

В Когорте 1 у 99,2% пациентов имели место генетические aberrации FGFR (у 2 пациентов aberrации FGFR отсутствовали; у 80,8% пациентов присутствовали мутации FGFR3, у 16,5% пациентов – слияния гена FGFR3 и у 1,9% пациентов – мутации и слияния гена FGFR3). Ни у одного из пациентов не было обнаружено aberrаций гена FGFR2. У всех пациентов в Когорте 1 с aberrациями генов FGFR присутствовала по крайней мере 1 aberrация гена FGFR3. Наиболее распространенной aberrацией была мутация FGFR3-S249C (46,6%), далее следовали мутация FGFR3-Y373C (16,9%) и слияние FGFR3-TACC3 (9,8%).

Демографические характеристики в Когорте 1 были хорошо сбалансированы между группами эрдафитиниба и химиотерапии. Медиана возраста на скрининге в исследовании составляла 67 лет (диапазон: от 32 до 86 лет). Большинство пациентов были в возрасте 65 лет или старше: 19,9% от 65 до 69 лет; 19,9% от 70 до 74 лет; 21,1% 75 лет и старше. Большинство пациентов были мужского пола (71,4%) и европеоидной расы (54,1%). В Когорте 1 60,9% участников проживали в Европе, 4,9% – в Северной Америке и 34,2% – в прочих странах мира. Только 1 участник был негроидной расы. Хотя для 18,8% участников информация по этнической принадлежности отсутствовала, только 2,3% пациентов были латиноамериканцами.

У всех пациентов был диагностирован переходноклеточный рак, у небольшого процента (5,3%) участников присутствовали второстепенные компоненты вариантной гистологии (<50% от общего объема опухоли). Локализацией первичной опухоли были верхние отделы

мочевыводящих путей у 33,5% пациентов и нижние отделы у 66,5%. Исходная оценка по шкале ECOG была равна 0 (42,9%), 1 (47,7%) или 2 (9,4%).

Все пациенты получили по крайней мере 1 предшествующую линию противоопухолевой терапии, которая должна была включать анти-PD-(L)-1. Наиболее часто применявшиеся препараты анти-PD-(L)-1 включали пембролизумаб (35,3%), авелумаб (22,2%) и атезолизумаб (19,5%). Предшествующая химиотерапия не являлась обязательным условием для включения, тем не менее, большинство пациентов (89,1%) получили по крайней мере 1 линию предшествующей химиотерапии. Практически все пациенты получали химиотерапию на основе препарата платины (89,7% из группы эрдафитиниба, 85,4% из группы химиотерапии); наиболее часто это был цисплатин (55,9% – группа эрдафитиниба, 45,4% – группа химиотерапии), далее следовал карбоплатин (27,2% – группа эрдафитиниба, 31,5% – группа химиотерапии).

Первичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость. Оценка радиологического ответа проводилась исследователями в соответствии с критериями RECIST (Критерии оценки ответа со стороны солидных опухолей, версия 1.1) до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, отзыва согласия или решения исследователя о прекращении терапии, либо до окончания исследования – в зависимости от того, что наступило раньше. В качестве вторичных конечных точек эффективности оценивали выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективных ответов (ЧОО) и длительность ответов.

Ключевые результаты оценки эффективности основаны на данных по 136 пациентам, которые в исследовании BLC3001 получали эрдафитиниб в дозе 8–9 мг 1 р/сут. Для первичной конечной точки эффективности (ОВ) было установлено статистически значимое увеличение ОВ у пациентов, получавших эрдафитиниб, по сравнению с химиотерапией; эрдафитиниб статистически значимо увеличивал ОВ по сравнению с химиотерапией: медиана ОВ – 12,1 и 7,8 месяца соответственно; отношение рисков – 0,64 (95% ДИ: 0,47–0,88; $p=0,0050$). Это соответствует снижению риска смерти в группе эрдафитиниба на 36,0% по сравнению с группой химиотерапии. Расчетная 6-месячная выживаемость была равна 0,85 (95% ДИ: 0,77–0,90), 12-месячная – 0,51 (95% ДИ: 0,41–0,60). В группе химиотерапии медиана ОВ была равна 7,8 (95% ДИ: 6,5–11,1) месяца; расчетная 6-месячная выживаемость – 0,66 (95% ДИ: 0,56–0,74), 12-месячная выживаемость – 0,38 (95% ДИ: 0,28 – 0,47). Медиана ВБП была равна 5,55 месяца в группе эрдафитиниба и 2,73 месяца в группе химиотерапии. Лечение эрдафитинибом обеспечивало более высокую частоту ответов, ЧОО (ПО+ЧО) в группе эрдафитиниба была равна 35,3% по сравнению с 8,5% в группе химиотерапии.

Результаты оценки эффективности обобщены в таблице 9.

**Таблица 9. Обзор результатов оценки эффективности в исследовании BLC3001,
 Когорта 1**

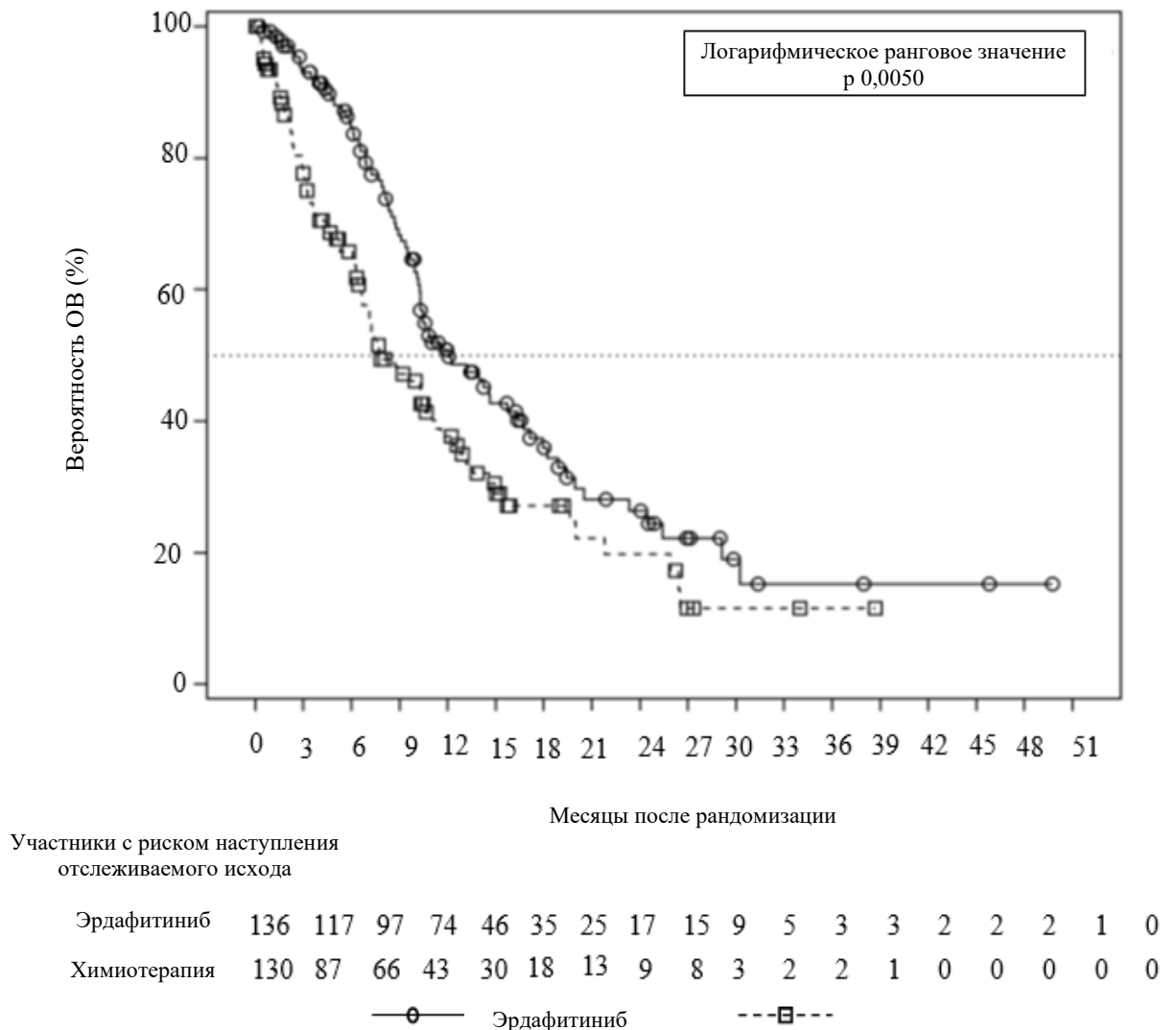
	Эрдафиниб (N=136)	Химиотерапия (N=130)
Общая выживаемость (ОВ)		
Число событий (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,64 (0,47, 0,88)	
Значение Р	0,0050	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Число событий (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,58 (0,44, 0,78)	
Значение Р	0,0002	
Частота подтвержденных объективных ответов (ЧОО)		
Полный ответ, ПО (%)	7 (5,1%)	1 (0,8%)
Частичный ответ, ЧО (%)	41 (30,1%)	10 (7,7%)
ЧОО (ПО + ЧО)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Относительный риск (RR), (95% ДИ)	4,16 (2,27, 7,64)	
Значение Р	< 0,001	

Все представленные значения р являются двусторонними.

Примечание: предварительно заданные в SAP стратифицированные анализы ОВ, ВБП и ЧОО с алгоритмом объединения страт. Вследствие ограниченного числа событий в терапевтических группах (то есть <10 событий) в каждой страте для ОВ и ВБП, на основании данного алгоритма факторы стратификации были исключены, и для ОВ и ВБП анализы были нестратифицированными. Анализ ЧОО в соответствии с алгоритмом объединения страт был стратифицирован по функциональному статусу по ECOG.

На рисунке 1 представлена кривая ОБ по Каплану-Мейеру для двух терапевтических групп.

Рисунок 1: Кривая общей выживаемости по Каплану-Мейеру – нестратифицированный анализ; популяция для анализа ИТТ, Когорта 1 (исследование 42756493-BLC3001)



Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), поддерживалось на протяжении терапии, отличия между группами были небольшими.

Исследование BLC3001 (THOR) – Когорта 2

В Когорте 2 в общей сложности 351 пациент, ранее не получавшие терапию анти-PD-(L)1, был рандомизирован в группы эрдафитиниба (8 мг с индивидуально корректируемой титрацией с повышением дозы до 9 мг) и пембролизумаба (200 мг 1 раз в 3 недели).

В ходе итогового анализа Когорты 2 на основании 257 событий ОБ не было установлено статистически значимых различий между эрдафитинибом и пембролизумабом (медиана ОБ: 10,9 месяца в группе эрдафитиниба и 11,1 месяца в группе пембролизумаба; отношение рисков 1,18; $p=0,1819$) у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным или метастатическим раком мочевого пузыря, у которых произошло прогрессирование во время

или после одной предшествующей линии терапии, не включавшей ингибиторы рецептора программируемой смерти клеток типа 1 (PD-1) или его лиганда (PD-L1). При применении эрдафитиниба была отмечена численно более высокая ВВП (4,4 и 2,7 месяца; отношение рисков 0,88 [95% ДИ: 0,70–1,10]) и частота наилучших общих ответов (29,1% и 20,5%) по сравнению с пембролизумабом.

Исследование BLC2001 представляло собой многоцентровое открытое исследование фазы 2, проводимое для изучения эффективности и безопасности препарата Балверса у 99 пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, включая 12 пациентов, ранее не получавших химиотерапию в связи с наличием противопоказаний к назначению им цисплатина. Все пациенты включались на основании проведенной исследователями оценки измеримого заболевания, а обязательным условием участия являлось наличие в опухолевой ткани по крайней мере 1 из следующих мутаций гена FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C, либо 1 из следующих химер (слияний) с участием генов FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, что устанавливалось на основании проводимого в центральной лаборатории теста, разработанного для клинического исследования. Анализ эффективности проводился на основании данных о 87 пациентах, у которых произошло прогрессирование заболевания во время или после по крайней мере одной предшествующей линии химиотерапии. Пациенты получали препарат Балверса ежедневно в начальной дозе 8 мг 1 раз в сутки, с дальнейшей титрацией в виде повышения дозы под фармакодинамическим контролем до 9 мг 1 раз в сутки у пациентов, уровни фосфата в сыворотке которых в диапазоне между днями 14 и 17 находились ниже целевого значения в 5,5 мг/дл (1,77 ммоль/л); доза была повышена путем титрации у 41% пациентов. Препарат Балверса принимался вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Медиана возраста составляла 67 лет (с разбросом от 36 до 87 лет), 79% были мужского пола, а 74% относились к европеоидной расе. У большинства пациентов (92%) функциональный статус по классификации Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составлял 0 или 1. Половина пациентов (51%) ранее получала одну линию терапии, 49% – 2 или более; 22 из 87 пациентов, у которых заболевание прогрессировало на фоне или после по крайней мере одной предшествующей химиотерапии, кроме нее получали и анти-PD(L)1-препараты. У 79% пациентов были висцеральные метастазы. Результаты оценок эффективности основывались на частоте объективных ответов (ЧОО), согласно Критериям оценки ответа со стороны солидных опухолей (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) в версии 1.1 (см. таблицу 10).

Таблица 10. Результаты оценки эффективности в исследовании BLC2001

Конечная точка	Оценка IRRC ^a	Оценка исследователями
	N=87	N=87
Частота объективных ответов (ЧОО) (%)	32,2	40,2
95% ДИ (%)	(22,4–42,0)	(29,9–50,5)
Полный ответ (ПО) (%)	2,3	3,4
Частичный ответ (ЧО) (%)	29,9	36,8
Стабилизация заболевания (СЗ) (%)	46,0	39,1
Прогрессирование заболевания (ПЗ) (%)	18,4	18,4
Частота контроля заболевания (ПО+ЧО+СЗ) (%)	78	79,3
95% ДИ (%)	(69,5–86,8)	(70,8–87,8)
Медиана длительности ответа (месяцев)	5,4	5,6
95% ДИ (%) (месяцев)	(4,2–6,9)	(4,2–7,0)
Время до ответа (месяцев)	1,4	1,4
Разброс (месяцев)	(1,2–4,0)	(1,3–5,5)
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев)	5,5	5,5
95% ДИ (%) (месяцев)	(4,0–5,6)	(4,0–5,7)
Медиана общей выживаемости (месяцев)	12,0	
95% ДИ (%) (месяцев)	(8,6 – НД)	

^a IRRC: Независимый комитет радиологической оценки (Independent Radiologic Review Committee).

ЧОО = ПО+ЧО.

ДИ = доверительный интервал.

НД – не достигнуто.

Результаты оценок ЧОО, проводимых исследователями, у пациентов, получавших препарат Балверса, не зависели от числа линий предшествующей системной терапии, находясь в диапазоне от 36% до 60%, а частота контроля заболевания (ЧКЗ) находилась в диапазоне от 75% до 90%.

Частота объективных ответов, согласно оценке исследователями, была выше у пациентов с фосфатом сыворотки $\geq 5,5$ мг/дл ($\geq 1,77$ ммоль/л) (43,5% у пациентов с фосфатом сыворотки $\geq 5,5$ мг/дл [$\geq 1,77$ ммоль/л] и 33,3% у пациентов с фосфатом сыворотки $< 5,5$ мг/дл [$\geq 1,77$ ммоль/л], измеренным в течение первых 3 месяцев терапии). Общая выживаемость была выше у пациентов с фосфатом сыворотки $\geq 5,5$ мг/дл [$\geq 1,77$ ммоль/л] (медиана общей выживаемости составила 13,8 месяца у пациентов с фосфатом сыворотки $\geq 5,5$ мг/дл [$\geq 1,77$ ммоль/л] и 7,23 месяца у пациентов с фосфатом сыворотки $< 5,5$ мг/дл [$\geq 1,77$ ммоль/л]).

5.2. Фармакокинетические свойства

После приема препарата в дозе 8 мг 1 раз в сутки средняя (коэффициент вариации [CV%]) максимальная наблюдаемая концентрация эрдафитиниба в плазме крови в равновесном состоянии ($C_{\max}$), площадь под кривой (AUC_{τ}) и минимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови ($C_{\min}$) составили 1399 нг/мл (51%), 29268 нг•ч/мл (60%) и 936 нг/мл (65%), соответственно.

После однократного и многократного приема 1 раз в сутки экспозиция эрдафитиниба (максимальная наблюдаемая концентрация в плазме [$C_{\max}$] и площадь под кривой концентрация-время [AUC]) повышалась дозопропорционально в диапазоне доз от 0,5 до 12 мг (составляющих 0,06–1,3 от максимальной рекомендуемой дозы). Равновесное состояние достигалось после 2 недель приема препарата 1 раз в сутки, а средний коэффициент кумуляции составлял 4.

Абсорбция

Медиана времени достижения максимальных концентраций в плазме ($t_{\max}$) составила 2,5 ч (с разбросом от 2 до 6 ч).

Эффект приема пищи

Прием эрдафитиниба здоровыми лицами натощак и вместе с высококалорийной пищей, содержащей большое количество жира (800–1000 калорий, около 50% калоража – из жира), не приводил к клинически значимым изменениям фармакокинетики эрдафитиниба.

Распределение

Средний наблюдаемый объем распределения эрдафитиниба у пациентов составлял 29 л.

У пациентов связывание эрдафитиниба с белками плазмы человека составляло 99,7%, преимущественно – с кислым α 1-гликопротеином.

Биотрансформация

Эрдафитиниб, главным образом, метаболизируется изоферментами CYP2C9 и CYP3A4. Вклад изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 в общий клиренс эрдафитиниба по оценке составляет 39% и 20%, соответственно. В плазме крови, главным образом, эрдафитиниб содержится в неизмененном виде, циркулирующих метаболитов выявлено не было.

Элиминация

Средний общий наблюдаемый клиренс (CL/F) эрдафитиниба у пациентов составил 0,362 л/ч. Средний эффективный период полувыведения эрдафитиниба составил 59 ч.

Экскреция

После однократного приема внутрь эрдафитиниба, меченного радиоизотопом, 69% дозы обнаруживалось в кале (19% в виде неизмененного эрдафитиниба), а 19% – в моче (13% в

виде неизмененного эрдафитиниба).

Особые популяции

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики эрдафитиниба в зависимости от возраста (в диапазоне от 21 года до 92 лет), пола, расовой принадлежности (белый, латиноамериканец, азиат), массы тела (в диапазоне от 36 до 166 кг), нарушения функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд – Пью) или средней степени (класс В по классификации Чайлд – Пью), нарушения функции почек легкой или средней степени (рСКФ 30-89 мл/мин/1,73 м²). Данные у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью) ограничены. Данные по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени ограничены. Для пациентов с нарушением функции почек, требующим диализа, фармакокинетические данные недоступны.

Фармакогеномика

Активность изофермента CYP2C9 снижается у индивидуумов с генетическими вариантами, например, с полиморфизмами CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Экспозиция эрдафитиниба была сходной у участников с генотипами CYP2C9*1/*2 и *1/*3 по сравнению с участниками с генотипом CYP2C9*1/*1 (дикого типа). Данных по участникам, характеризующимся другими генотипами (например, *2/*2, *2/*3, *3/*3), не представлено. Моделирование позволило предположить отсутствие клинически значимых отличий экспозиции эрдафитиниба у участников с генотипами CYP2C9*2/*2 и *2/*3. Предполагается, что экспозиция эрдафитиниба будет на 50% выше у участников с генотипом CYP2C9*3/*3, частота которого в популяции в различных этнических группах по оценке составляет от 0,4% до 3%.

Дети

Фармакокинетика эрдафитиниба у педиатрических пациентов не изучена.

5.3. Данные доклинической безопасности

В токсикологических исследованиях при многократном применении у крыс и собак наблюдались нарушения гомеостаза фосфатов (что характеризовалось повышением концентраций в сыворотке в первую очередь фосфата, FGF-23 и 1,25-дигидроксивитамина D₃) при показателях экспозиции ниже экспозиции у человека на всех изучаемых дозах (см. раздел 4.2.). Основными проявлениями лекарственной токсичности у животных являлась дисплазия хрящевой ткани и минерализация мягких тканей на фоне гиперфосфатемии. При добавлении в пищу крыс севеламера – вещества, связывающего фосфат, проявления минерализации мягких тканей уменьшались.

Отмечалась атрофия железистых и эпителиальных структур (изменения зубов, истончение эпителия роговицы, атрофические изменения слезных желез, изменения волосяного покрова и ногтей).

Минерализация мягких тканей (кроме минерализации аорты у собак), а также хондроидная дисплазия у крыс и собак и атрофия молочных желез у крыс была частично или полностью обратима к концу 4-недельного периода восстановления без применения препарата.

Канцерогенность, мутагенность и влияние на фертильность

Долгосрочных исследований, которые позволили бы оценить канцерогенный потенциал эрдафитиниба, у животных не проводилось. Эрдафитиниб не вызывал мутации в тесте обратных мутаций у бактерий (тесте Эймса); кроме того, он не обладал генотоксичностью ни в тесте с формированием микронуклеусов *in vitro*, ни в тесте с формированием микронуклеусов в костном мозге крыс *in vivo*. Отдельных исследований влияния эрдафитиниба на фертильность у животных не проводилось. Тем не менее, в 3-месячном исследовании общей токсичности эрдафитиниб продемонстрировал эффекты в отношении женских половых органов (некроз желтых тел) у крыс при значениях площади под кривой концентрация-время, приближающихся к таковым у пациентов на максимальной рекомендованной дозе в 9 мг 1 раз в сутки.

Репродуктивная токсикология

Эрдафитиниб при применении у крыс в дозах ≥ 4 мг/кг/сут обладал тератогенностью и эмбриотоксичностью, при этом показатели экспозиции были ниже достигаемых у человека на всех изученных дозах (см. раздел 4.4., 4.6.). Токсичность в отношении плода характеризовалась дефектами кистей и стоп, а также мальформацией некоторых крупных кровеносных сосудов, таких как аорта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Меглюмин

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Балверса, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Opadry® amb II 88A120003 Желтый (поливиниловый спирт частично гидролизированный,

титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый, глицерол монокаприлокапрат Тип 1, натрия лаурилсульфат).

Балверса, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Opadry® amb II 88A130001 Оранжевый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, глицерол монокаприлокапрат Тип 1, натрия лаурилсульфат).

Балверса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Opadry® amb II 88A165000 Коричневый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный / закись-окись железа, глицерол монокаприлокапрат Тип 1, натрия лаурилсульфат).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28, 56 или 84 таблетки, покрытые пленочной оболочкой во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с крышкой из полипропилена (ПП), оснащенном защитой от вскрытия детьми и вкладышем для индукционной запайки.

Балверса, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 56 или 84 таблетки во флаконе. По 1 флакону с листком-вкладышем в пачке картонной. Возможно наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

Балверса, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 28 или 56 таблеток во флаконе. По 1 флакону с листком-вкладышем в пачке картонной. Возможно наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

Балверса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 28 таблеток во флаконе. По 1 флакону с листком-вкладышем в пачке картонной.

Возможно наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755-83-57

Факс: +7 (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003143)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ
ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 07.09.2023

ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Балверса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.