

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Balversa 3 mg filmoovertrukne tabletter
Balversa 4 mg filmoovertrukne tabletter
Balversa 5 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Balversa 3 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 3 mg erdafitinib.

Balversa 4 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 4 mg erdafitinib.

Balversa 5 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 5 mg erdafitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet).

3 mg tabletter

Gul, rund, bikonveks filmoovertrukket tablet, 7,6 mm i diameter, præget med "3" på den ene side og "EF" på den anden side.

4 mg tabletter

Orange, rund, bikonveks filmoovertrukket tablet, 8,1 mm i diameter, præget med "4" på den ene side og "EF" på den anden side.

5 mg tabletter

Brun, rund, bikonveks filmoovertrukket tablet, 8,6 mm i diameter, præget med "5" på den ene side og "EF" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Balversa som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom (UC) med specifikke FGFR3 genændringer, som tidligere har fået mindst én behandlingslinje med en PD-1- eller PD-L1-hæmmer i forbindelse med behandling af inoperabel eller metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Balversa skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af lægemidler mod cancer.

Før behandling med Balversa iværksættes, skal lægen bekræfte tilstedeværelse af en eller flere specifikke FGFR3-genændringer (se pkt. 5.1) vurderet ved hjælp af CE-mærket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med det tilsvarende påtænkte formål. Hvis CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, skal der anvendes en alternativ valideret test.

Dosering

Den anbefalede startdosis af Balversa er 8 mg oralt én gang dagligt.

Denne dosis skal fastholdes, og serumfosfatniveauet skal måles mellem 14 og 21 dage efter påbegyndt behandling. Dosis optitreres til 9 mg én gang dagligt, hvis serumfosfatniveauet er < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l), og der ikke optræder lægemiddelrelateret toksicitet. Følg de relevante dosisændringer i tabel 2, hvis fosfatniveauet er 9,0 mg/dl eller højere. Efter dag 21 må serumfosfatniveau ikke bruges som grundlag for en beslutning om optitrering.

Ved opkastning efter indtagelse af Balversa skal den næste dosis tages næste dag.

Behandlingsvarighed

Behandlingen bør fortsætte, indtil sygdommen progredierer, eller der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemte dosis

Hvis patienten glemmer en dosis af Balversa, kan patienten tage den så hurtigt som muligt. Den normale daglige dosering af Balversa skal genoptages den næste dag. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Dosisreduktion og håndtering af bivirkninger

Se tabel 1 til 5 for den anbefalede dosisreduktionsplan.

Tabel 1: Dosisreduktionsplan for Balversa

Dosis	1. dosis-reduktion	2. dosis-reduktion	3. dosis-reduktion	4. dosis-reduktion	5. dosis-reduktion
9 mg → (f.eks. tre 3 mg-tabletter)	8 mg (f.eks. to 4 mg-tabletter)	6 mg (to 3 mg-tabletter)	5 mg (én 5 mg-tablet)	4 mg (én 4 mg-tablet)	Stop
8 mg → (f.eks. to 4 mg-tabletter)	6 mg (to 3 mg-tabletter)	5 mg (én 5 mg-tablet)	4 mg (én 4 mg-tablet)	Stop	

Behandling af hyperfosfatæmi

Hyperfosfatæmi er en forventet, forbigående farmakodynamisk virkning af FGFR-hæmmere (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Fosfatkoncentrationerne skal måles inden administration af den første dosis og derefter overvåges månedligt. Ved forhøjede fosfatkoncentrationer hos patienter i behandling med Balversa skal retningslinjerne for dosismodifikation i tabel 2 følges. Ved vedvarende forhøjede fosfatkoncentrationer skal det overvejes at supplere med en ikke-calciumholdig fosfatbinder (f.eks. sevelamercarbonat) efter behov (se tabel 2).

Tabel 2: Anbefalet dosismodifikation baseret på serumfosfatkoncentrationer ved brug af Balversa efter optitrering

Serumfosfatkoncentration	Administration af Balversa
Ved fosfatkoncentrationer $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l) skal fosfatindtaget begrænses til 600-800 mg/dag.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Fortsæt behandlingen med Balversa. Start behandling med fosfatbinder i forbindelse med måltider, indtil fosfatniveauet er < 7,00 mg/dl. Reducer dosis ved et vedvarende serumfosfatniveau på $\geq 7,00$ mg/dl i en periode på 2 måneder eller ved forekomst af yderligere bivirkninger eller elektrolytforstyrrelser som følge af længerevarende hyperfosfatæmi.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Udsæt behandlingen med Balversa, indtil serumfosfatniveauet vender tilbage til < 7,00 mg/dl (ugentlig test anbefales). Start behandling med fosfatbinder i forbindelse med måltider, indtil serumfosfatniveauet vender tilbage til < 7,00 mg/dl. Genstart behandlingen med samme dosisniveau (se tabel 1). Reducer dosis ved et vedvarende serumfosfatniveau på $\geq 9,00$ mg/dl i en periode på 1 måned eller ved forekomst af yderligere bivirkninger eller elektrolytforstyrrelser som følge af længerevarende hyperfosfatæmi.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Udsæt behandlingen med Balversa, indtil serumfosfatniveauet vender tilbage til < 7,00 mg/dl (ugentlig test anbefales). Genstart behandlingen ved det første reducerede dosisniveau (se tabel 1). Seponer Balversa permanent, hvis serumfosfatniveauet forbliver på $\geq 10,00$ mg/dl i > 2 uger. Håndter symptomerne med medicinsk behandling, som klinisk relevant (se pkt. 4.4).
Signifikant ændring i nyrefunktionen i forhold til <i>baseline</i> eller grad 3 hypocalcæmi som følge af hyperfosfatæmi.	Seponer Balversa permanent. Håndter med medicinsk behandling, som klinisk relevant.

Behandling af øjensygdomme

Seponer behandlingen med Balversa eller modifier dosis på basis af erdafitinib-relateret toksicitet som beskrevet i tabel 3.

Tabel 3: Retningslinje til behandling af øjensygdomme relateret til brug af Balversa

Sværhedsgrad	Dosisadministration af Balversa
Grad 1 Asymptomatisk eller med lette symptomer – kun kliniske eller diagnostiske observationer eller unormal Amsler-gittertest.	Henvi til en oftalmologisk undersøgelse. Hvis der ikke kan udføres en oftalmologisk undersøgelse inden for 7 dage, skal behandlingen med Balversa udsættes, indtil der kan udføres en oftalmologisk undersøgelse. Forsæt behandlingen med Balversa på samme dosisniveau, hvis der ikke er tegn på øjentoksicitet ved den oftalmologiske undersøgelse. Udsæt behandlingen med Balversa indtil remission af symptomerne, hvis diagnosen på baggrund af den oftalmologiske undersøgelse er keratitis eller retinal abnormitet (f.eks. CSR ^a). Genoptag behandlingen ved den næste lavere dosis, hvis symptomerne reverteres inden for 4 uger efter den oftalmologiske undersøgelse. Overvåg for recidiv hver eller hver anden uge i en måned og derefter som klinisk relevant, når behandlingen med Balversa genoptages. Overvej optrapning af dosis, hvis der ikke er tegn på recidiv.
Grad 2 Moderat – begrænsning af alderssvarende instrumentelle aktiviteter i almindelig daglig livsførelse (ADL).	Udsæt omgående behandlingen med Balversa, og henvi til en oftalmologisk undersøgelse. Genoptag behandlingen med erdafitinib ved det næste lavere dosisniveau efter remission, hvis der ikke er nogen tegn på øjentoksicitet. Genoptag behandlingen med Balversa på det næste lavere dosisniveau ved remission (fuldstændig remission eller stabilisering og asymptomatisk) inden for 4 uger efter den oftalmologiske undersøgelse. Overvåg for recidiv hver eller hver anden uge i en måned og derefter som klinisk relevant, når behandlingen med Balversa genoptages.
Grad 3 Svær eller medicinsk signifikant, men ikke umiddelbart synstruende – ADL med begrænsning af egenomsorg.	Udsæt omgående behandlingen med Balversa, og henvi til en oftalmologisk undersøgelse. Genoptag behandlingen med Balversa 2 dosisniveauer lavere ved remission (fuldstændig remission eller stabilisering og asymptomatisk) inden for 4 uger. Overvåg for recidiv hver eller hver anden uge i en måned og derefter som klinisk relevant, når behandlingen med Balversa genoptages. Overvej permanent seponering af Balversa ved recidiv.
Grad 4 Synstruende konsekvenser – blindhed (20/200 eller værre).	Seponer Balversa permanent. Overvåg indtil fuldstændig remission eller stabilisering.

^a CSR – central serøs retinopati, se pkt. 4.4

Forandringer i negle, hud og slimhinder

Der er set forandringer i negle, hud og slimhinder med Balversa. Behandlingen med Balversa skal seponeres eller dosis skal modificeres på basis af erdafitinib-relateret toksicitet som beskrevet i tabel 4.

Tabel 4: Anbefalet dosismodifikation ved bivirkninger i negle, hud og slimhinder relateret til brug af Balversa

Bivirkningens sværhedsgrad	Balversa
Neglesygdomme	Dosisadministration af Balversa
Grad 1	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
Grad 2	Udsæt behandlingen med Balversa, og foretag en revurdering efter 1-2 uger. Genstart ved samme dosis, hvis det er første forekomst, og denne remitterer til ≤ grad 1 eller <i>baseline</i> inden for 2 uger. Genstart ved næste lavere dosis, hvis det er en tilbagevendende hændelse eller remission til ≤ grad 1 eller <i>baseline</i> tager > 2 uger.

Grad 3	Udsæt behandlingen med Balversa, og foretag en revurdering efter 1-2 uger. Genstart ved næste lavere dosis ved remission til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> .
Grad 4	Seponer behandlingen med Balversa.
Tør hud og hudtoksicitet	
Grad 1	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
Grad 2	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
Grad 3	Udsæt behandlingen med Balversa (i op til 28 dage), og foretag ugentlige revurderinger af den kliniske tilstand. Genstart ved næste lavere dosis ved remission til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> .
Grad 4	Seponer behandlingen med Balversa.
Oral mukositis	
Grad 1	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
Grad 2	Udsæt behandlingen med Balversa, hvis patienten har andre samtidige erdafitinib-relaterede bivirkninger af grad 2. Udsæt behandlingen med Balversa, hvis patienten allerede har været i symptomlindrende behandling i mere end en uge. Foretag en revurdering efter 1-2 uger, hvis behandlingen med Balversa udsættes. Genstart ved samme dosis, hvis dette er første forekomst af toksicitet, og denne remitterer til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> inden for 2 uger. Genstart ved næste lavere dosis, hvis det er en tilbagevendende hændelse eller remission til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> tager > 2 uger.
Grad 3	Udsæt behandlingen med Balversa, og foretag revurderinger af den kliniske tilstand efter 1-2 uger. Genstart ved næste lavere dosis ved remission til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> .
Grad 4	Seponer behandlingen med Balversa.
Mundtørhed	
Grad 1	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
Grad 2	Fortsæt behandlingen med Balversa ved den nuværende dosis.
Grad 3	Udsæt behandlingen med Balversa (i op til 28 dage), og foretag ugentlige revurderinger af den kliniske tilstand. Genstart ved næste lavere dosis ved remission til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> .

Tabel 5: Anbefalet dosismodifikation ved andre bivirkninger relateret til brug af Balversa

Andre bivirkninger^a	
Grad 3	Udsæt behandlingen med Balversa, indtil toksiciteten remitterer til grad 1 eller <i>baseline</i> , og genoptag derefter behandlingen med Balversa ved den næste lavere dosis.
Grad 4	Seponer permanent.

^a Dosisjustering gradinddelt på baggrund af NCI CTCAEv5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke påkrævet at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data vedrørende brug af Balversa hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Anden behandling skal overvejes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger utilstrækkelige data vedrørende brug af Balversa hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Anden behandling skal overvejes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Det skønnes ikke nødvendigt at foretage specifikke dosisjusteringer til ældre patienter (se pkt. 5.2).

Der foreligger kun begrænsede data for patienter over 85 år.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende erdafitinib hos den pædiatriske population til behandling af urotelialt karcinom.

Administration

Balversa er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med eller uden mad på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Grapefrugt og pomerans skal undgås under behandlingen med Balversa på grund af potent CYP3A4-hæmning (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjensygdomme

Inden behandlingen med Balversa indledes, skal der udføres en oftalmologisk undersøgelse ved *baseline*, herunder en Amsler-gittertest, funduskopi, synsskarphed og, hvis tilgængelig, en optisk kohærenstomografi (OCT).

Balversa kan forårsage øjensygdomme, herunder central serøs retinopati (CSR) (en gruppebetegnelse, som inkluderer retinal pigmentepiteløsning (RPED)), hvilket resulterer i synsfeltdefekt (se pkt. 4.7 og 4.8). Den samlede forekomst af central serøs retinopati var højere hos patienter ≥ 65 år (33,3 %) sammenlignet med patienter < 65 år (28,8 %). RPED-hændelser blev rapporteret hyppigere hos patienter ≥ 65 år (6,3 %) sammenlignet med patienter < 65 år (2,1 %). Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter i alderen 65 år og derover samt patienter, der har klinisk signifikante medicinske øjensygdomme, såsom sygdomme i retina, herunder, men ikke begrænset til, central serøs retinopati, makula-/retinadegeneration, diabetisk retinopati og tidligere retinaløsning (se pkt. 4.8).

Symptomer på tørre øjne forekom hos 16,7 % af patienterne under behandling med Balversa og var af grad 3 eller 4 hos 0,3 % af patienterne (se pkt. 4.8). Alle patienter skal have profylakse mod tørre øjne eller behandling med smørende øjendråber (for eksempel kunstig tårevæske, fugtgivende eller smørende øjengeler eller -salver) mindst hver 2. time i de vågne timer. Svære tilfælde af behandlingsrelaterede tørre øjne skal vurderes af en øjenlæge.

Foretag månedlige oftalmologiske undersøgelser, herunder en Amsler-gittertest, i de første 4 måneder af behandlingen og derefter hver 3. måned, samt omgående på et hvilket som helst tidspunkt ved synssymptomer (se pkt. 4.2). Følg retningslinjerne for behandling i tabel 3, hvis der observeres abnormiteter. En oftalmologisk undersøgelse skal omfatte vurdering af synsskarphed, spaltelampeundersøgelse, funduskopi og optisk kohærenstomografi. Patienter, som har genoptaget behandlingen med Balversa efter en øjenrelateret bivirkning, skal overvåges nøje, herunder med kliniske oftalmologiske undersøgelser.

Hvis der indtræder CSR, skal behandlingen med Balversa udsættes og seponeres permanent, hvis symptomerne ikke remitterer inden for 4 uger, eller hvis sværhedsgraden er grad 4. Ved øjenrelaterede bivirkninger skal retningslinjerne for dosismodifikation følges (se pkt. 4.2, Behandling af øjensygdomme).

Hyperfosfatæmi

Balversa kan forårsage hyperfosfatæmi. Langvarig hyperfosfatæmi kan føre til mineralisering af blødt væv, kutan calcinose, ikke-uræmisk calcifylaksi, hypocalcæmi, anæmi, sekundær hyperparatyroidisme, muskelskramper, anfaldsaktivitet, forlængelse af QT-interval og arytmier. Der er rapporteret om hyperfosfatæmi tidligt under behandling med Balversa, hvor de fleste hændelser forekom inden for de første 3-4 måneder, og hændelser af grad 3 forekom inden for den første måned.

Overvåg for hyperfosfatæmi under hele behandlingen. Fosfatindtagelsen via kosten (600-800 mg dagligt) skal begrænses, og samtidig brug af lægemidler, der kan øge serumfosfatniveauet, skal undgås for serumfosfatniveauer $\geq 5,5$ mg/dl (se pkt. 4.2). Det frarådes at give tilskud af D-vitamin til patienter, der får erdafitinib, da det kan bidrage til et øget serumfosfat- og calciumniveau.

Hvis serumfosfat er over 7,0 mg/dl, skal det overvejes at supplere med en oral fosfatbinder, indtil serumfosfatniveauet vender tilbage til $< 7,0$ mg/dl. Overvej at udsætte, reducere dosis af eller seponere Balversa permanent i henhold til tabel 2, afhængigt af hyperfosfatæmiens varighed og sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Brug med produkter der vides at forlænge QT-intervallet

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Balversa sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler med potentiale til at fremkalde torsades de pointes såsom klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, ibutilid) antiarytmika, makrolide antibiotika, SSRI'er (f.eks. citalopram, escitalopram), methadon, moxifloxacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol og thioridazin).

Hypofosfatæmi

Hypofosfatæmi kan forekomme under behandlingen med Balversa. Serumfosfatniveauet skal overvåges under behandlingen med erdafitinib og pauser i behandlingen med erdafitinib. Hvis serumfosfatniveauet falder til under det normale, skal behandlingen med fosfatbinder og kostmæssige fosfatbegrænsninger (hvis relevant) stoppes. Svær hypofosfatæmi kan vise sig som konfusion, krampeanfald, fokale neurologiske fund, hjerterinsufficiens, respirationssvigt, muskelsvaghed, rhabdomyolyse og hæmolytisk anæmi. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændringer. Hypofosfatæmireaktioner var af grad 3-4 hos 1,0 % af patienterne.

Neglesygdomme

Neglesygdomme, herunder onykolyse, misfarvning af neglene og paronykion, kan forekomme som en meget almindelig bivirkning ved behandlingen med Balversa (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på negletoksiciteter. Patienterne skal rådgives om forebyggende behandling som f.eks. god hygiejne, negleforstærkende håndkøbsprodukter ved behov og opmærksomhed på tegn på infektion. Behandlingen med Balversa skal seponeres eller ændres på baggrund af erdafitinib-relateret toksicitet som beskrevet i tabel 4.

Hudsygdomme

Hudsygdomme, herunder tør hud, plantar-palmar erytrodysestesisyndrom (PPES), alopeci og pruritus, kan forekomme som meget almindelige bivirkninger ved behandlingen med Balversa (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges og gives støttende pleje som f.eks. undgåelse af unødvendig udsættelse for sollys og overdreven brug af sæbe og badning. Patienterne skal bruge fugtighedscreme regelmæssigt og undgå produkter med parfume. Seponer behandlingen med Balversa, eller modificer dosis på basis af erdafitinib-relateret toksicitet som beskrevet i tabel 4.

Lysfølsomhed

Der skal udvises forsigtighed ved soleksponering ved at bære beskyttende tøj og/eller anvende solcreme på grund af den potentielle risiko for lysfølsomhedsreaktioner som følge af behandlingen med Balversa.

Slimhindesygdomme

Stomatitis og mundtørhed kan forekomme som en meget almindelig bivirkning ved behandlingen med Balversa (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til at søge læge, hvis symptomerne forværres. Patienterne skal overvåges og gives støttende pleje som f.eks. god mundhygiejne, mundskyllevæske med tvekulsurt natron 3 eller 4 gange dagligt og undgåelse af krydret og/eller syreholdig mad. Behandlingen med Balversa skal seponeres eller ændres på baggrund af erdafitinib-relateret toksicitet som beskrevet i tabel 4.

Laboratorieprøver

Der er rapporteret om forhøjet kreatinin, hyponatriæmi, transaminaseforhøjelser og anæmi hos patienter, som får Balversa (se pkt. 4.8). Der skal måles komplette blodværdier og serumkemi regelmæssigt under behandlingen med Balversa for at holde øje med disse ændringer.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Baseret på virkningsmekanismen og resultater fra dyreforsøg vedrørende reproduktion er erdafitinib embryotoksisk og teratogent (se pkt. 5.3). Gravide kvinder skal oplyses om den potentielle risiko for fosteret. Kvindelige patienter, i den fertile alder, skal rådes til at anvende yderst sikker kontraception før og under behandlingen og i 1 måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.6). Mandlige patienter skal rådgives om at bruge sikker kontraception (f.eks. kondom) og om ikke at donere eller deponere sæd under behandlingen med og i 1 måned efter den sidste dosis Balversa (se pkt. 4.6).

Det anbefales, at kvinder, i den fertile alder, testes for graviditet med en meget følsom analyse, før de begynder at anvende Balversa.

Kombination med potente eller moderate CYP2C9- eller CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af Balversa og moderate CYP2C9- eller potente CYP3A4-hæmmere kræver dosisjustering (se pkt. 4.5).

Kombination med potente eller moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af Balversa og potente CYP3A4-induktorer frarådes. Samtidig anvendelse af Balversa og moderate CYP3A4-induktorer kræver dosisjustering (se pkt. 4.5).

Kombination med hormonelle kontrceptiva

Samtidig administration af Balversa kan nedsætte virkningen af hormonelle kontrceptiva. Patienter, der anvender hormonelle kontrceptiva, skal rådes til at bruge alternative kontrceptiva, der ikke påvirkes af enzyminduktorer (f.eks. en ikke-hormonel IUD/spiral) eller yderligere ikke-hormonel kontraception (f.eks. kondom) under behandlingen med og indtil 1 måned efter den sidste dosis Balversa (se pkt. 4.5 og 4.6).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukket tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på Balversa

Moderate CYP2C9-hæmmere eller potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration med en moderat CYP2C9- eller potent CYP3A4-hæmmer øgede erdafitinib-eksponeringen og kan føre til øget lægemiddelrelateret toksicitet. Middelratio for erdafitinib (90 % CI) for $C_{\max}$ og AUC_{∞} var henholdsvis 121 % (99,9; 147) og 148 % (120; 182), når det blev administreret sammen med fluconazol, en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer, i forhold til

erdafitinib alene. $C_{\max}$ for erdafitinib var 105 % (90 % CI: 86,7; 127), og AUC_{∞} var 134 % (90 % CI: 109; 164), ved administration sammen med itraconazol, en potent CYP3A4- og P-gp-hæmmer, i forhold til erdafitinib alene. Overvej alternative lægemidler med intet eller minimalt enzymneutraliserende potentiale. Hvis Balversa administreres sammen med en moderat CYP2C9- eller potent CYP3A4-hæmmer (såsom itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol, ceritinib, clarithromycin, telithromycin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron eller piperin), skal Balversa reduceres til den næste lavere dosis baseret på tolerabilitet (se pkt. 4.2). Hvis den moderate CYP2C9- eller potente CYP3A4-hæmmer seponeres, kan dosis af Balversa justeres i henhold til tolerance (se pkt. 4.4).

Grapefrugt og pomerans skal undgås under behandlingen med Balversa på grund af potent CYP3A4-hæmning (se pkt. 4.2).

Potente eller moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig administration med carbamazepin, en potent CYP3A4- og svag CYP2C9-induktor, fører til nedsat erdafitinib-eksponering. Middelratio for $C_{\max}$ og AUC_{∞} for erdafitinib var henholdsvis 65,4 % (90 % CI: 60,8; 70,5) og 37,7 % (90 % CI: 35,4; 40,2) ved administration sammen med carbamazepin i forhold til erdafitinib alene. Undgå samtidig administration af Balversa og potente CYP3A4-induktorer (såsom apalutamid, enzalutamid, lumacaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon). Hvis Balversa administreres sammen med en moderat CYP3A4-induktor (såsom dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagolix, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, phenobarbital, primidon, repotrectinib, rifabutin, sotorasib eller telotristatethyl), skal dosis forsigtigt øges med 1 til 2 mg og justeres gradvist hver anden til tredje uge under klinisk overvågning for bivirkninger. Dosis må ikke overstige 9 mg. Hvis den moderate CYP3A4-induktor seponeres, kan dosis af Balversa justeres i henhold til tolerance (se pkt. 4.2 og 4.4).

Balversas virkning på andre lægemidler

Vigtigste substrater for CYP-isoformer (herunder hormonelle kontraceptiva)

Middelratio for $C_{\max}$ og AUC_{∞} for midazolam (et følsomt CYP3A4-substrat) var henholdsvis 86,3 % (90 % CI: 73,5; 101) og 82,1 % (90 % CI: 70,8; 95,2) ved administration sammen med erdafitinib i forhold til midazolam alene. Erdafitinib har ingen klinisk betydningsfuld virkning på midazolams farmakokinetik. Det kan imidlertid ikke udelukkes, at CYP3A4-induktion efter administration af Balversa alene eller samtidig administration af andre CYP3A4-induktorer sammen med Balversa kan nedsætte virkningen af hormonelle kontraceptiva.

Patienter, der anvender hormonelle kontraceptiva, skal rådes til at bruge alternative kontraceptiva, der ikke påvirkes af enzyminduktorer (f.eks. en ikke-hormonel *IUD/spiral*) eller yderligere ikke-hormonel kontraception (f.eks. kondom) under behandlingen med og indtil 1 måned efter den sidste dosis Balversa (se pkt. 4.4).

Substrater for P-glycoprotein (P-gp)

Erdafitinib er en hæmmer af P-gp. Samtidig administration af Balversa og P-gp-substrater kan øge deres systemiske eksponering. Orale P-gp-substrater med snævert terapeutisk indeks (såsom colchicin, digoxin, dabigatran og apixaban) skal tages mindst 6 timer før eller efter erdafitinib for at minimere potentialet for interaktioner.

Substrater for organisk kationtransportør 2 (OCT2)

Middelratio for $C_{\max}$ og AUC_{∞} for metformin (et følsomt OCT2-substrat) var henholdsvis 109 % (90 % CI: 90,3; 131) og 114 % (90 % CI: 93,2; 139) ved administration sammen med erdafitinib i forhold til metformin alene. Erdafitinib har ingen klinisk betydningsfuld virkning på metformins farmakokinetik.

Lægemidler, der kan ændre serumfosfatniveauer

Undgå brug af lægemidler, der kan ændre serumfosfatniveauerne, hos patienter, der får Balversa, før serumfosfatniveauet er blevet vurderet mellem 14 og 21 dage efter behandlingsstart, idet dette kan have potentiel indflydelse på beslutningen om optitrering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Baseret på virkningsmekanismen og resultater fra dyreforsøg vedrørende reproduktion kan erdafitinib forårsage fosterskader, når det gives til gravide kvinder. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende yderst sikker kontraception før og under behandlingen og i 1 måned efter den sidste dosis af Balversa. Mandlige patienter skal rådes til at bruge sikker kontraception (f.eks. kondom) og om ikke at donere eller deponere sæd under behandlingen med og i 1 måned efter den sidste dosis Balversa.

Samtidig administration af Balversa kan nedsætte virkningen af hormonelle kontraceptiva. Patienter, der anvender hormonelle kontraceptiva, skal rådes til at bruge alternative kontraceptiva, der ikke påvirkes af enzyminduktorer (f.eks. en ikke-hormonel IUD/spiral) eller yderligere ikke-hormonel kontraception (f.eks. kondom) under behandlingen med og indtil 1 måned efter den sidste dosis Balversa (se pkt. 4.5).

Graviditetstest

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder testes for graviditet med en meget følsom analyse, før de begynder at anvende Balversa.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af erdafitinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på erdafitinibs virkningsmekanisme og resultater fra dyreforsøg vedrørende reproduktion bør Balversa ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med erdafitinib.

Hvis Balversa anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager Balversa, skal patienten oplyses om risikoen for fosteret og rådgives om de kliniske og terapeutiske muligheder. Patienten skal rådes til at kontakte lægen, hvis hun bliver gravid eller har en formodning om, at hun er blevet gravid, mens hun er i behandling med Balversa og op til 1 måned derefter.

Amning

Der foreligger ingen data om udskillelsen af erdafitinib i human mælk eller virkningerne af erdafitinib på det ammede spædbarn eller på mælkeproduktionen.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Balversa og i 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om erdafitinibs virkning på menneskers fertilitet. Der er ikke udført dedikerede dyreforsøg vedrørende fertilitet med erdafitinib (se pkt. 5.3). Baseret på en foreløbig fertilitetsvurdering i generelle dyreforsøg (se pkt. 5.3) og på erdafitinibs farmakologi kan svækkelse af mandlig og kvindelig fertilitet ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Balversa påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Øjensygdomme såsom central serøs retinopati eller keratitis er blevet observeret med FGFR-hæmmere og under behandling med Balversa. Hvis patienten oplever behandlingsrelaterede symptomer, som påvirker synet, anbefales det, at vedkommende ikke fører motorkøretøj eller betjener maskiner, før bivirkningen har fortaget sig (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var hyperfosfatæmi (78,5 %), diarré (55,5 %), stomatitis (52,8 %), mundtørhed (39,9 %), nedsat appetit (31,7 %), tør hud (28,0 %), central serøs retinopati (28,0 %), anæmi (28,2 %), obstipation (27,3 %), dysgeusi (26,3 %), plantar-palmar erytrodysestesisyndrom (PPES) (25,5 %), alopeci (23,2 %), asteni (23,0 %), forhøjet alaninaminotransferase (21,7 %), onykolyse (21,7 %), træthed (20,3 %), kvalme (18,6 %), vægttab (18,4 %), forhøjet aspartataminotransferase (18,0 %), tørre øjne (16,7 %), misfarvning af neglene (15,9 %), opkastning (13,8 %), forhøjet kreatinin i blodet (13,8 %), hyponatriæmi (13,4 %), paronykion (12,5 %), negledystrofi (11,9 %), onykomadese (11,5 %), epistaxis (10,6 %), neglesygdomme (10,2 %) og abdominalsmerter (10,0 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad 3 eller højere var stomatitis (10,6 %), hyponatriæmi (8,8 %), plantar-palmar erytrodysestesisyndrom (7,9 %), onykolyse (4,8 %), diarré (4,0 %), hyperfosfatæmi (2,9 %), nedsat appetit (2,5 %) og negledystrofi (2,5 %). Uønskede hændelser opstået under behandlingen af grad 3 eller 4 (47,6 % vs 43,5 %) og relaterede alvorlige uønskede hændelser (14,6 % og 10,5 %) blev rapporteret hyppigere for patienter på 65 år og derover i forhold til patienter < 65 år.

Bivirkninger, som førte til dosisreduktion, forekom hos 59,7 % af patienterne. Stomatitis (15,4 %), plantar-palmar erytrodysestesisyndrom (9,6 %), onykolyse (7,3 %) og hyperfosfatæmi (5,2 %) var de mest almindelige bivirkninger, som førte til dosisreduktion.

Bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen, forekom hos 19,4 % af patienterne. Retinal pigmentepitelløsning (1,7 %) og stomatitis (1,5 %) var de mest almindelige bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på poolede data fra 479 patienter med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom, som blev behandlet med Balversa i kliniske studier. Patienterne blev behandlet med Balversa med en startdosis på 8/9 mg oralt én gang dagligt. Median behandlingsvarighed var 4,8 måneder (interval 0,1 til 43,4 måneder).

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført i tabel 6 nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 6: Bivirkninger påvist i kliniske studier

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Det endokrine system	almindelig	hyperparatyroidisme
Metabolisme og ernæring	meget almindelig	hyperfosfatæmi, hyponatriæmi, nedsat appetit
	almindelig	hypercalcæmi, hypofosfatæmi
Nervesystemet	meget almindelig	dysgeusi
Øjne	meget almindelig	central serøs retinopati ^a , tørre øjne
	almindelig	ulcerøs keratitis, keratitis, konjunktivitis, xerofthalmi, katarakt, blefaritis, øget tåredannelse
Vaskulære sygdomme	ikke almindelig	vaskulær calcifikation
Luftveje, thorax og mediastinum	meget almindelig	epistaxis
	almindelig	tørhed i næsen
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	diarré, stomatitis ^b , mundtørhed, obstipation, kvalme, opkastning, abdominalsmerter
	almindelig	dyspepsi

Hud og subkutane væv	meget almindelig	paronykion, onykolyse, onykomadese, negledystrofi, neglesygdomme, misfarvning af neglene, plantar-palmar erytrodysæstesi-syndrom, alopeci, tør hud
	almindelig	neglesmerter, knækkede negle, riller i neglene, hudfissurer, pruritus, eksfoliering af huden, xerodermi, hyperkeratose, hudlæsion, eksem, udslæt
	ikke almindelig	blødning fra neglelejet, ubehag i neglene, hudatrofi, palmart erytem, hudtoksicitet
Nyrer og urinveje	almindelig	akut nyreskade, nedsat nyrefunktion, nyresvigt
Lever og galdeveje	almindelig	hepatisk cytolyse, unormal leverfunktion, hyperbilirubinæmi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelig	asteni, træthed
	ikke almindelig	tørre slimhinder
Blod og lymfesystem	meget almindelig	anæmi
Undersøgelser	meget almindelig	vægttab, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase

^a Central serøs retinopati omfatter retinaløsning, glaslegemeløsning, retinalt ødem, retinopati, korioretinopati, retinal pigmentepiteløsning, makulær retinal pigmentepiteløsning, makulaløsning, serøs retinaløsning, subretinal væske, retinal fortykkelse, korioretinitis, serøs retinopati, makulopati, koroidal effusion, sløret syn, synsnedsættelse, nedsat synsskarphed.

^b Stomatitis omfatter mundsår.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Central serøs retinopati (CSR)

Der er rapporteret om bivirkninger i form af CSR hos 31,5 % af patienterne, med en mediantid til første debut uanset grad på 51 dage (se pkt. 4.4). De mest almindeligt rapporterede hændelser var sløret syn, korioretinopati, RPE-løsning, nedsat synsskarphed, synsnedsættelse, retinaløsning, retinopati og subretinal væske. Grad 3 eller 4 CSR blev rapporteret hos 2,7 % af patienterne. Størstedelen af hændelserne relateret til central serøs retinopati indtraf inden for de første 90 dage af behandlingen. Ved tidspunktet for *data-cutoff* var CSR remitteret hos 43,0 % af patienterne. Blandt patienter med CSR blev doseringen afbrudt hos 11,3 %, og dosis blev reduceret hos 14,6 %. Hos 3,3 % af patienterne blev behandlingen med Balversa seponeret på grund af: RPE-løsning (1,7 %), korioretinopati (0,6 %), nedsat synsskarphed (0,6 %), makulopati (0,4 %), sløret syn (0,2 %), synsnedsættelse (0,2 %), retinaløsning (0,2 %) og subretinal væske (0,2 %).

Andre øjensygdomme

Der blev rapporteret om øjensygdomme (bortset fra central serøs retinopati) hos 36,3 % af patienterne. De mest almindeligt rapporterede hændelser var tørre øjne (16,7 %), konjunktivitis (9,8 %) og øget tåredannelse (9,2 %). Blandt patienter med hændelser blev dosis reduceret hos 4,8 %, og doseringen blev afbrudt hos 6,7 %. Hos 1,3 % af patienterne blev erdafitinib seponeret på grund af øjensygdomme. For øjensygdomme var mediantiden til første debut 53 dage (se pkt. 4.4).

Neglesygdomme

Der blev rapporteret om neglesygdomme hos 62,6 % af patienterne. De mest almindeligt rapporterede hændelser omfattede onykolyse (21,7 %), misfarvning af neglene (15,9 %), paronykion (12,5 %), negledystrofi (11,9 %) og onykomadese (11,5 %). Incidensen af neglesygdomme steg efter den første måneds eksponering. Mediantiden til debut for neglesygdomme uanset grad var 63 dage.

Hudsygdomme

Der blev rapporteret om hudsygdomme hos 54,5 % af patienterne. De hyppigst rapporterede hændelser var tør hud (28 %) og plantar-palmar erytrodysestesi (25,5 %). Mediantiden til debut for hudsygdomme uanset grad var 47 dage.

Sygdomme i mave-tarm-kanalen

Der blev rapporteret om sygdomme i mave-tarm-kanalen hos 83,9 % af patienterne. De mest almindeligt rapporterede hændelser var diarré (55,5 %), stomatitis (52,8 %) og mundtørhed (39,9 %). Mediantiden til debut for sygdomme i mave-tarm-kanalen uanset grad var 15 dage.

Hyperfosfatæmi og mineralisering af blødt væv

Erdaftinib kan forårsage hyperfosfatæmi. Forhøjede fosfatkoncentrationer er en forventet og forbigående farmakodynamisk virkning (se pkt. 5.1). Hyperfosfatæmi blev rapporteret som en bivirkning hos 78,5 % af de patienter, der blev behandlet med Balversa. Der blev rapporteret om hyperfosfatæmi tidligt under behandlingen med erdaftinib, typisk med hændelser af grad 1-2 inden for de første 3 eller 4 måneder og hændelser af grad 3 inden for den første måned. Mediantiden til debut for hyperfosfatæmi-hændelser uanset grad var 16 dage. Der blev observeret vaskulær calcifikation hos 0,2 % af de patienter, der blev behandlet med Balversa (se pkt. 4.2). Der blev observeret hypercalcæmi og hyperparatyroidisme hos henholdsvis 6,1 % og 2,9 % af de patienter, der blev behandlet med Balversa (se tabel 2 i pkt. 4.2).

Hypofosfatæmi

Erdaftinib kan forårsage hypofosfatæmi. Hypofosfatæmi forekom hos 5,6 % af patienterne. Hypofosfatæmireaktioner var af grad 3-4 hos 1,0 % af patienterne. Mediantiden til debut for grad 3 var 140 dage. Ingen af hændelserne var alvorlige eller førte til seponering eller dosisreduktion. Doseringen blev afbrudt hos 0,2 % af patienterne.

Unormale laboratoriefund

Unormale laboratoriefund (bortset fra hyperfosfatæmi, som er beskrevet særskilt) forekom hos 53,4 % af patienterne. De hyppigst rapporterede unormale laboratoriefund var anæmi (28,2 % (135 patienter); mediantid til debut 44 dage; forsvandt hos 38,5 % (52/135)), forhøjet alaninaminotransferase (21,7 % (104 patienter); mediantid til debut 41 dage; forsvandt hos 75 % (78/104)), forhøjet aspartataminotransferase (18 % (86 patienter); mediantid til debut 37 dage; forsvandt hos 73,3 % (63/86)), forhøjet kreatinin i blodet (14,2 % (68 patienter); mediantid til debut 57 dage; forsvandt hos 44,1 % (30/68)) og hyponatriæmi (13,4 % (64 patienter); mediantid til debut 55 dage; forsvandt hos 51,6 % (33/64)).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der findes intet specifikt antidot mod overdosering med Balversa. I tilfælde af overdosering skal behandlingen med Balversa stoppes, og der skal iværksættes generelle understøttende tiltag, indtil den kliniske toksicitet er reduceret eller forsvundet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere. ATC-kode: L01EN01.

Virkningsmekanisme

Erdaftinib er en pan-fibroblast-vækstfaktorreceptor (FGFR)-tyrosinkinasehæmmer.

Farmakodynamisk virkning

Serumfosfat

Erdaftinib øger serumfosfatkoncentrationen, en sekundær virkning af FGFR-hæmning (se pkt. 4.2 og 4.8).

Klinisk virkning

Virkningen af Balversa blev evalueret i BLC3001 studiekohorte 1, et randomiseret, åbent fase 3-multicenterstudie til evaluering af den samlede overlevelse (OS) for erdaftinib kontra kemoterapi (docetaxel eller vinflunin) hos patienter med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) urotelial cancer og specifikke FGFR-ændringer, som er progredieret efter 1 eller 2 tidligere behandlinger, hvoraf mindst 1 omfatter en programmeret død-receptor 1 (PD-1)- eller programmeret død-ligand 1 (PD-L1)-hæmmer (anti-PD-(L)-1), der anvendes inden for behandling af lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk sygdom.

Patienter, der fik neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi eller immunterapi og viste sygdomsprogression inden for 12 måneder efter den sidste dosis, anses for at have fået systemisk behandling i det metastaserende stadie. Patienter med ukontrolleret kardiovaskulær sygdom inden for de foregående 3 måneder eller med QTc-forlængelse af grad 2 eller højere (≥ 481 ms) og nedsat sårheling blev ekskluderet fra studiet. Det samme gjaldt patienter med central serøs retinopati eller retinal pigmentepiteløsning uanset grad.

De vigtigste virkningsdata er baseret på 266 patienter, som tidligere havde fået anti-PD-(L)-1-behandling og blev randomiseret til erdaftinib (8 mg med individualiseret optitrering til 9 mg, hvis serumfosfatniveauet var $< 9,0$ mg/dl, og der ikke var nogen lægemiddelrelateret toksicitet) kontra kemoterapi (docetaxel 75 mg/m^2 én gang hver 3. uge eller vinflunin 320 mg/m^2 én gang hver 3. uge).

I studiet skulle egnede patienter have mindst 1 af følgende FGFR-fusioner: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, eller 1 af følgende FGFR3-genmutationer: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekylær egnethed blev bestemt ved hjælp af centrale (74,6 %) eller lokale (25,4 %) FGFR-resultater. Tumorprøver blev analyseret for FGFR-genetiske ændringer med Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit på centrallaboratoriet. Lokale historiske test på tumor- eller blodprøver var baseret på lokale næstegenerations-sekventeringstest (NGS). Blandt det begrænsede antal patienter, der blev indrullet via lokale test, og som havde tumorprøver til rådighed til bekræftelsestest, blev der observeret en overensstemmelse på 75,6 %, når de blev testet med den centrale test.

I studiekohorten havde 99,2 % af patienterne FGFR-genetiske ændringer (2 patienter havde ingen FGFR-ændringer: 80,8 % af patienterne havde FGFR3-mutationer, 16,5 % af patienterne havde FGFR3-fusioner, og 1,9 % af patienterne havde både FGFR3-mutationer og -fusioner). Der blev ikke identificeret patienter med FGFR2-ændringer i denne studiekohorte. En tumor med følsomme FGFR3-genetiske ændringer er en tumor med mindst 1 af følgende FGFR-fusioner: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, eller 1 af følgende FGFR3-genmutationer: R248C, S249C, G370C, Y373C. Alle patienter i studiekohorten med FGFR-ændringer havde mindst 1 FGFR3-ændring. FGFR3-S249C var den mest udbredte ændring (46,6 %) efterfulgt af FGFR3-Y373C (16,9 %) og FGFR3-TACC3-fusion (9,8 %).

De demografiske karakteristika var afbalanceret på tværs af erdaftinib- og kemoterapibehandlingsgrupperne. Medianalderen ved screening til hele studiet var 67 år (interval: 32 til 86 år). Størstedelen af patienterne var 65 år eller derover: 19,9 % 65 til 69 år; 19,9 % 70 til 74 år; 21,1 % 75 år eller derover. Hovedparten af patienterne var mænd (71,4 %), hvide (54,1 %) og fra Europa (60,9 %).

Alle patienter havde transitionalt cellekarcinom, hvoraf en lille procentdel (5,3 %) af patienterne havde mindre komponenter (< 50 % samlet set) af variant-histologi. Den primære tumorlokation var de øvre urinveje hos 33,5 % af patienterne og de nedre urinveje hos 66,5 %. Patienterne havde en ECOG-score ved *baseline* på 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) eller 2 (9,4 %).

Alle patienter havde fået mindst 1 tidligere linje af anti-cancerbehandling, som skulle inkludere en anti-PD-(L)-1. De hyppigst administrerede anti-PD-(L)-1-behandlinger omfattede pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) og atezolizumab (19,5 %). Forudgående behandling med kemoterapi var ikke påkrævet, men hovedparten af patienterne (89,1 %) havde fået mindst én linje kemoterapi tidligere. Næsten alle patienter fik platinbaseret kemoterapi (89,7 % i erdafitinib-gruppen, 85,4 % i kemoterapigruppen): hyppigst cisplatin (55,9 % i erdafitinib-gruppen, 45,4 % i kemoterapigruppen) efterfulgt af carboplatin (27,2 % i erdafitinib-gruppen, 31,5 % i kemoterapigruppen).

Det primære endepunkt for virkning var samlet overlevelse. Vurdering af radiografisk respons blev udført af investigatorer i henhold til RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke, investigatorens beslutning om at seponere behandlingen eller afslutning af studiet, afhængigt af hvad der indtraf først. Progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons indgik som sekundære endepunkter for virkning.

Behandling med erdafitinib viste en statistisk signifikant forbedring i OS for patienter, der fik behandling med erdafitinib, idet erdafitinib forlængede OS sammenlignet med behandling med kemoterapi (median OS på 12,1 kontra 7,8 måneder) (se tabel 7).

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Oversigt over virkningsresultater for studie BLC3001 kohorte 1

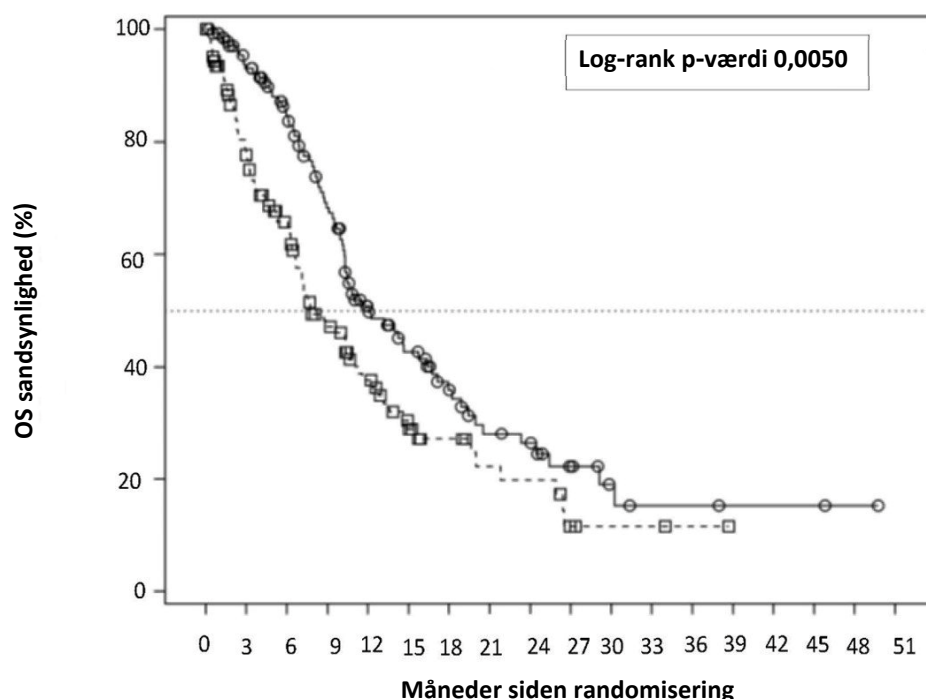
	Erdafitinib (n = 136)	Kemoterapi (n = 130)
Samlet overlevelse (OS)		
Antal hændelser (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Median, måneder (95 % CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (95 % CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
P-værdi	0,0050	
Progressionsfri overlevelse (PFS)		
Antal hændelser (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Median, måneder (95 % CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (95 % CI)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
P-værdi	0,0002	
Objektiv responsrate (ORR), bekræftet		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Varighed af respons (DoR), vurderet af investigatorer, bekræftet		
Median, måneder (95 % CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Alle rapporterede p-værdier er 2-sidede.

^a Gentagne konfidensintervaller er angivet.

Kaplan-Meier-kurven for OS for de to behandlingsarme er vist i figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram over samlet overlevelse – ustratificeret analyse (BLC3001 studiekohorte 1)



Forsøgspersoner med risiko

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

Ældre patienter

I det kliniske studie af Balversa var 60,9 % af patienterne 65 år eller derover (39,8 % var 65 < 75 år, og 21,1 % af patienterne var 75 år eller derover). Der blev ikke observeret nogen generel forskel i virkning mellem ældre og yngre voksne patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med erdafitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved urotelialt karcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter enkeltdosering og gentagen dosering én gang dagligt steg eksponeringen for erdafitinib (maksimal plasmakonzentration [C_{max}] og areal under kurven for plasmakonzentrationstid [AUC]) proportionalt med dosis i dosisintervallet 0,5 til 12 mg. *Steady state* blev opnået efter 2 uger med dosering én gang dagligt, og det gennemsnitlige akkumuleringsforhold var 4 gange hos patienter med cancer. Efter administration af 8 mg én gang dagligt, den foreslåede startdosis, var middelværdien (variationskoefficient [CV %]) for erdafitinibs *steady state* C_{max} , AUC_{τ} og minimum observeret plasmakonzentration (C_{min}) 1.399 ng/ml (50,8 %), 29.268 ng·t/ml (59,9 %) og 936 ng/ml (64,9 %) hos patienter med cancer. Daglige udsving i plasmakonzentrationerne af erdafitinib var lave, med en middelværdi (CV %) for *peak-to-trough-ratio* på 1,47 (23 %) ved *steady state* efter daglig dosering.

Absorption

Efter oral enkeltdosisadministration var mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($t_{\max}$) 2,5 time (interval: 2 til 6 timer) hos raske frivillige, og den orale absorption er næsten fuldstændig.

Brug af erdafitinib sammen med mad

Administration af erdafitinib hos raske frivillige under faste og sammen med et fedtrigt måltid resulterede ikke i klinisk relevante ændringer i $C_{\max}$ og AUC. Middelværdierne for AUC_{∞} og $C_{\max}$ faldt med henholdsvis 6 % og 14 %, når erdafitinib blev administreret sammen med et fedtrigt måltid. Ved indtagelse sammen med mad var mediantiden til opnåelse af $t_{\max}$ cirka 1,5 time længere (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af erdafitinib hos patienter med cancer var 0,411 l/kg. 99,7 % af erdafitinib var bundet til humane plasmaproteiner, fortrinsvis til α 1-Glykoprotein (sur).

Biotransformation

Erdafitinib elimineres primært via metabolisering. Hos mennesker metaboliseres erdafitinib primært af CYP2C9 og CYP3A4 og danner den O-demetylerede hovedmetabolit. Bidraget fra CYP2C9 og CYP3A4 til den samlede clearance af erdafitinib er estimeret til at være henholdsvis 39 % og 20 %. Uændret erdafitinib var den dominerende lægemiddelrelaterede komponent i plasma, og der var ingen cirkulerende metabolitter.

Elimination

Middelværdien for total tilsyneladende clearance (CL/F) af erdafitinib var 0,362 l/t hos patienter med cancer.

Middelværdien for effektiv halveringstid for erdafitinib hos patienter med cancer var 58,9 timer.

Op til 16 dage efter en enkelt oral administration af radioaktivt mærket [^{14}C]-erdafitinib blev 69 % af dosis genfundet i fæces (14-21 % som uændret erdafitinib) og 19 % i urinen (13 % som uændret erdafitinib) hos raske frivillige.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i erdafitinibs farmakokinetik baseret på alder (21-92 år), køn, race (hvid, latinamerikansk eller asiatisk), kropsvægt (36-166 kg), let eller moderat nedsat nyrefunktion og let eller moderat nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Erdafitinibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Nedsat nyrefunktion

I farmakokinetiske populationsanalyser blev der ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i erdafitinibs farmakokinetik mellem forsøgspersoner med normal nyrefunktion (absolut GFR-MDRD [absolut glomerulær filtrationshastighed – ændring af kost ved nyresygdom] ≥ 90 ml/min) og forsøgspersoner med let (absolut GFR-MDRD 60 til 89 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (absolut GFR-MDRD 30 til 59 ml/min). På grund af de begrænsede farmakokinetiske data ($n = 7$; 0,8 %) foreligger der ingen oplysninger om forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (absolut GFR-MDRD mindre end 30 ml/min) eller dialysekrævende nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Erdafitinibs farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspartagere med præ-eksisterende let ($n = 8$) eller moderat ($n = 8$) nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh klasse A og B) og hos raske kontrolpersoner med normal leverfunktion ($n = 8$). Den samlede AUC_{∞} var henholdsvis 82 % og 61 % hos forsøgspartagere med let og moderat nedsat leverfunktion og forsøgspartagere med normal leverfunktion. Den samlede $C_{\max}$ var henholdsvis 83 % og 74 % hos forsøgspartagere med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspartagere med normal leverfunktion. Den

frie AUC_{∞} var henholdsvis 95 % og 88 % hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Den frie $C_{\max}$ var henholdsvis 96 % og 105 % hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i erdafitinibs farmakokinetik hos forsøgspersoner med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion og forsøgspersoner med normal leverfunktion. Erdafitinibs farmakokinetik hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion er ukendt på grund af begrænsede data.

Interaktion med andre lægemidler

Virkningen af P-gp-hæmmere på erdafitinib

Erdafitinib er et substrat for P-gp. Det forventes ikke, at P-gp-hæmmere har en klinisk relevant indvirkning på erdafitinibs farmakokinetik.

Virkningen af syrehæmmende lægemidler på erdafitinib

Erdafitinib har tilstrækkelig opløselighed i pH-området fra 1 til 7,4. Syrehæmmende lægemidler (f.eks. antacida, H_2 -antagonister eller protonpumpehæmmere) forventes ikke at påvirke erdafitinibs biotilgængelighed.

Virkningen af sevelamer på erdafitinib

Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i erdafitinibs farmakokinetik hos patienter i behandling med sevelamer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

De vigtigste toksikologiske fund efter administration af gentagne doser af erdafitinib hos både rotter og hunde var relateret til erdafitinibs farmakologiske aktivitet som en irreversibel hæmmer af FGFR, herunder øget uorganisk fosfor og calcium i plasma, ektopisk mineralisering i forskellige organer og væv og læsioner i knogle/brusk ved eksponering for erdafitinib, der var lavere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis. Der blev set kornea atrofi (udtyndning af korneaepitelet) hos rotter og atrofi af tårekirtlen, ændringer i pelsen og kløerne samt tandforandringer efter 3 måneders behandling blev set hos rotter og hunde. Der blev observeret forstyrrelser i fosfat-homøostasen hos rotter og hunde ved eksponeringer, der var mindre end human eksponering ved alle de undersøgte doser.

Mineralisering af blødt væv (undtagen mineralisering af aorta hos hunde) samt kondroid dysplasi hos rotter og hunde og mamma-atrofi hos rotter var delvist til helt remitteret ved slutningen af en 4 ugers lægemiddelfri restitutionsperiode.

Erdafitinib er en intrinsisk hERG-blokker (*human ether-à-go-go-related gene*) med en proarytmisk egenskab, som resulterede i en forlænget repolarisering (korregeret QT-interval) efter intravenøs dosering hos en hund og et marsvin under bedøvelse og efter oral dosering hos en hund ved bevidsthed. Niveaueet for ingen observeret virkning repræsenterer en sikkerhedsmargin på 2,4 i forhold til den kliniske fri maksimale plasmakoncentration ved *steady-state* ($C_{\max}$, u) for en dosis på 9 mg én gang om dagen.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført langvarige dyreforsøg med henblik på at evaluere erdafitinibs karcinogene potentiale. Erdafitinib blev betragtet som ikke-genotoksisk i standardpanelet af GLP-genotoksicitetsanalyser (god laboratoriepraksis).

Reproduktionstoksikologi

Erdafitinib var teratogent og embryotoksisk hos rotter ved eksponeringer, der var lavere end dem hos mennesker. Fostertoksicitet var karakteriseret ved hånd-/foddefekter og misdannelser af visse større blodkar, som f.eks. aorta (se pkt. 4.4 og 4.6).

Fertilitet

Der er ikke udført dedikerede dyreforsøg vedrørende fertilitet med erdafitinib. I det 3 måneder lange dyreforsøg vedrørende generel toksicitet viste erdafitinib imidlertid virkninger på hunnernes forplantningsorganer (nekrose i corpora lutea) hos rotter ved en eksponering, der svarer til AUC hos patienter ved den maksimale anbefalede dosis på 9 mg én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Balversa 3 mg filmovertukne tabletter

Tabletter

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Filmovertæk (Opadry amb II)

Glycerolmonocaprylocaprat type I

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol

Natriumlaurylsulfat

Talkum

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Balversa 4 mg filmovertukne tabletter

Tabletter

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Filmovertæk (Opadry amb II)

Glycerolmonocaprylocaprat type I

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol

Natriumlaurylsulfat

Talkum

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Balversa 5 mg filmovertukne tabletter

Tabletter

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Filmovertæk (Opadry amb II)

Glycerolmonocaprylocaprat type I

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol

Natriumlaurylsulfat

Talkum
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Beholdere
4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder

HDPE (polyethylen med høj densitet) beholder med børnesikret PP (polypropylen) låg og induktionsforsegling. Hver æske indeholder én beholder med 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter.

3 mg-tablet:

- Hver æske med 56 filmovertrukne tabletter indeholder én beholder med 56 tabletter.
- Hver æske med 84 filmovertrukne tabletter indeholder én beholder med 84 tabletter.

4 mg-tablet:

- Hver æske med 28 filmovertrukne tabletter indeholder én beholder med 28 tabletter.
- Hver æske med 56 filmovertrukne tabletter indeholder én beholder med 56 tabletter.

5 mg-tablet:

- Hver æske med 28 filmovertrukne tabletter indeholder én beholder med 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 3 mg (BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Balversa 3 mg filmovertukne tabletter
erdafitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 3 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmoverttrukne tabletter
84 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1841/003 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/24/1841/004 84 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

balversa 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ BEHOLDER 3 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Balversa 3 mg filmovertrukne tabletter
erdafitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 3 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter

84 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE 4 mg (BEHOLDER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Balversa 4 mg filmovertrukne tabletter
erdafitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 4 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1841/008 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/24/1841/009 56 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

balversa 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ BEHOLDER 4 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Balversa 4 mg filmovertrukne tabletter
erdafitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 4 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE 5 mg (BEHOLDER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Balversa 5 mg filmovertrukne tabletter
erdafitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 5 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1841/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

balversa 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ BEHOLDER 5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Balversa 5 mg filmovertukne tabletter
erdafitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1841/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Balversa 3 mg filmoovertrukne tabletter
Balversa 4 mg filmoovertrukne tabletter
Balversa 5 mg filmoovertrukne tabletter
erdafitinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Balversa
3. Sådan skal du tage Balversa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Balversa er et kræftlægemiddel, som indeholder det aktive stof "erdafitinib". Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "tyrosinkinasehæmmere".

Balversa anvendes til voksne til at behandle urotelialt karcinom (blære- og urinvejskræft), der er lokalt fremskreden (har spredt sig til det omkringliggende område) og er inoperabel (kan ikke fjernes ved operation) eller metastatisk (har spredt sig til andre dele af kroppen).

Det anvendes, når kræften:

- har ændringer i fibroblast-vækstfaktorreceptor 3 (*FGFR3*)-gener, og
- er blevet værre efter en behandling kaldet immunterapi.

Balversa må kun anvendes, hvis kræftcellerne har ændringer i *FGFR3*-genet. Før behandlingen indledes, vil lægen teste, om du har sådanne ændringer i *FGFR3*-genet – dette er for at sikre, at lægemidlet er det rigtige valg for dig.

Det aktive stof i Balversa, erdafitinib, virker ved at blokere proteiner i kroppen kaldet FGFR-tyrosinkinaser. Dette er med til at forsinke eller stoppe væksten af kræftceller, der har unormale FGFR3-receptorer som følge af ændringer i *FGFR3*-genet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Balversa

Tag ikke Balversa

- hvis du er allergisk over for erdafitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Balversa (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du tager Balversa, hvis du:

- har forhøjet fosfatniveau i blodet
- har problemer med synet eller øjnene
- er gravid
- er en kvinde, som kan blive gravid

Øjen-/synsproblemer

Balversa øger din risiko for at få "central serøs retinopati" (CSR, en tilstand hvor væske hober sig op og får makula, som er den centrale del af nethinden bagest i øjet, til at løsne sig, hvilket forårsager sløret og forvrænget syn). Risikoen for CSR er højere hos personer på 65 år og derover.

- Inden du starter behandlingen med Balversa, vil du få foretaget en omfattende øjenundersøgelse, der omfatter test for at kontrollere dit syn, nethinde og øjenstruktur.
- Lægen vil overvåge dine øjne nøje ved at udføre månedlige øjenundersøgelser i de første 4 måneder af behandlingen og derefter hver 3. måned.
- Hvis du oplever symptomer på unormalt syn, vil lægen udføre en akut øjenundersøgelse.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever symptomer på CSR, herunder sløret syn eller nedsat perifert syn (sidesyn), en mørk plet i dit centrale syn, forvrænget centralt syn, hvor linjer synes skæve eller bøjede, genstande synes mindre eller længere væk, end de virkelig er, farver synes udvaskede, flyvende myg eller pletter, der passerer gennem synsfeltet, lysglimt eller følelse af at se gennem et gardin. Se også afsnit 4 under "Vigtigste bivirkninger".
- Hvis du oplever CSR under behandlingen med Balversa, kan lægen være nødt til at stoppe behandlingen midlertidigt. Lægen vil stoppe din behandling permanent, hvis symptomerne ikke fortager sig inden for 4 uger eller er meget alvorlige.

Du skal bruge øjendråber eller øjengel regelmæssigt under behandlingen med Balversa for at forebygge og behandle tørre øjne.

Højt indhold af fosfat i blodet (hyperfosfatæmi)

Balversa kan forårsage en stigning i indholdet af fosfat i blodet (hyperfosfatæmi). Dette er en kendt bivirkning ved Balversa, der som regel opstår inden for de første par uger efter start af behandlingen. Dette kan føre til en ophobning af mineraler som f.eks. calcium i blødt væv, kutan calcinose (en ophobning af calcium i huden, der medfører hårde buler eller knuder) og ikke-uræmisk calcinose (en sjælden hudsygdom, der medfører smertefulde sår i huden på grund af ophobning af calcium i blodkarrene).

- Lægen vil overvåge indholdet af fosfat i dit blod under behandlingen og muligvis fortælle dig, at du skal begrænse dit indtag af fødevarer med højt indhold af fosfat og undgå at tage andre lægemidler, der kan øge indholdet af fosfat i blodet.
- Det frarådes at tage tilskud af D-vitamin under behandling med Balversa, da det også kan bidrage til forhøjet indhold af fosfat og calcium i blodet.
- Hvis indholdet af fosfat i dit blod bliver for højt, vil lægen muligvis foreslå, at du tager andre lægemidler for at holde det under kontrol.
- Hvis du udvikler højt indhold af fosfat i blodet, kan lægen være nødt til at justere din dosis af Balversa eller stoppe behandlingen helt.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du får følgende symptomer, som kan være tegn på hyperfosfatæmi:
 - smertefulde hudlæsioner
 - muskelkramper

- følelsesløshed eller
- snurren omkring munden.

Hudsygdomme

Når du tager Balversa, kan du få kløe, tør eller rød hud, hævelser, afskalning eller ømhed, hovedsageligt på hænder og fødder ("hånd-fod-syndrom"). Du skal holde øje med din hud og undgå al unødvendig udsættelse for sollys samt overdreven brug af sæbe og badning. Du skal bruge fugtighedscreme regelmæssigt og undgå produkter med parfume.

Lysfølsomhed

Når du tager Balversa, kan du blive mere følsom over for sollys. Dette kan forårsage hudskader. Du skal være forsigtig og tage forholdsregler, når du tilbringer tid udenfor i solen. Sådanne forholdsregler kan omfatte at bære tøj, der dækker huden, og bruge solcreme for at beskytte dig selv mod skadelige solstråler.

Neglesygdomme

Når du tager Balversa, kan du opleve, at neglene løsner sig fra neglelejet, at der går betændelse i huden omkring neglene, eller at neglene bliver misfarvede. Du skal holde øje med dine negle for tegn på infektion og foretage forebyggende neglepleje som f.eks. god hygiejne og brug af negleforstærkende håndkøbsprodukter.

Slimhindesygdomme

Når du tager Balversa, kan du opleve mundtørhed og/eller mundsår. Du skal sørge for god mundhygiejne og undgå krydret eller syreholdig mad, mens du tager Balversa.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til børn og unge. Det skyldes, at der ikke er erfaring med at bruge Balversa i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Balversa

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Hvis du tager Balversa sammen med visse andre lægemidler, kan det påvirke, hvordan Balversa virker, og det kan give bivirkninger.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Balversa ved at nedsætte mængden af Balversa i blodet:

- carbamazepin (anvendes til behandling af epilepsi)
- rifampicin (anvendes til behandling af tuberkulose)
- phenytoin (anvendes til behandling af epilepsi)
- prikbladet perikum (anvendes til behandling af depression)

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger ved Balversa ved at øge mængden af Balversa i blodet:

- fluconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- itraconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- ketoconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- posaconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- voriconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- miconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- ceritinib (anvendes til behandling af lungekræft)
- clarithromycin (anvendes til behandling af infektioner)
- telithromycin (anvendes til behandling af infektioner)
- elvitegravir (anvendes til behandling af hiv)
- ritonavir (anvendes til behandling af hiv)
- paritaprevir (anvendes til behandling af leverbetændelse (hepatitis))
- saquinavir (anvendes til behandling af hiv)

- nefazodon (anvendes til behandling af depression)
- nelfinavir (anvendes til behandling af hiv)
- tipranavir (anvendes til behandling af hiv)
- lopinavir (anvendes til behandling af hiv)
- amiodaron (anvendes til behandling af hjerterytmeforstyrrelser (arytmi))
- piperin (anvendes som tilskud)

Balversa kan øge risikoen for bivirkninger ved visse andre lægemidler ved at øge mængden af disse lægemidler i blodet. Disse omfatter:

- midazolam (anvendes til behandling af krampeanfald)
- hormonprævention
- colchicin (anvendes til behandling af urinsyreigt)
- digoxin (anvendes til behandling af visse former for hjerterytmeforstyrrelser (arytmi) eller hjertesvigt)
- dabigatran (anvendes som blodfortyndende middel)
- apixaban (anvendes som blodfortyndende middel)

Brug af Balversa sammen med mad

Tag ikke Balversa sammen med grapefrugt eller pomerans – dette omfatter at spise dem, drikke juice lavet med dem eller tage et tilskud, der kan indeholde dem. Grunden er, at det kan øge mængden af Balversa i dit blod.

Graviditet, prævention og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har en formodning om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, **før** du tager dette lægemiddel.

Oplysninger til kvinder

- Graviditet
 - Balversa kan være skadeligt for det ufødte barn.
 - Du må ikke tage Balversa under graviditeten, medmindre lægen siger noget andet.
 - Du må ikke blive gravid, mens du er i behandling med Balversa og i 1 måned efter den sidste dosis Balversa.
 - Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid.
- Graviditetstest
 - Lægen vil bede dig om at tage en graviditetstest, før du starter behandlingen med Balversa.
- Prævention
 - Balversa kan gøre visse præventionsmetoder mindre sikre. Tal med lægen om passende prævention, mens du tager Balversa. Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende yderst sikker prævention under behandlingen og i mindst 1 måned efter behandlingen med Balversa.
- Amning
 - Du må ikke amme under behandlingen med Balversa og i 1 måned efter den sidste dosis af lægemidlet.

Oplysninger til mænd

Mænd skal bruge sikker prævention (kondom), mens de er i behandling med Balversa – og i 1 måned efter den sidste dosis. Mænd må heller ikke donere eller deponere sæd under behandlingen og i 1 måned efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er rapporteret om øjenproblemer hos patienter, der tager Balversa. Hvis du har problemer med synet, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, før dit syn er normalt igen.

Balversa indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Balversa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Lægen vil beregne din dosis, og hvor ofte du skal tage dette lægemiddel.

- Den anbefalede startdosis af Balversa er 8 mg taget gennem munden én gang om dagen.
 - Du skal muligvis tage én 5 mg-tablet og én 3 mg-tablet eller to 4 mg-tabletter for at få denne dosis.

Efter ca. 2 ugers behandling med Balversa tager lægen en blodprøve. Dette er for at kontrollere fosfatniveauet i dit blod.

- Afhængigt af resultaterne af denne blodprøve, og om du oplever bivirkninger, kan lægen beslutte at øge din dosis til 9 mg pr. dag.

Lægen kan også beslutte at nedsætte dosis, hvis du har visse bivirkninger som f.eks. sår i munden, rødme, hævelser, afskalning eller ømhed, hovedsageligt på hænder eller fødder, eller hvis neglene løsner sig fra neglelejet, eller du har et højt indhold af fosfat i dit blod.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- Balversa-tabletter skal synkes hele.
- Du kan tage dette lægemiddel med eller uden mad.
- Forsøg at tage dette lægemiddel på det samme tidspunkt hver dag. Så kan du lettere huske at tage den.
- Hvis du kaster op, må du ikke tage endnu en tablet. Tag din næste dosis på det normale tidspunkt næste dag.

Hvis du har taget for meget Balversa

Hvis du har taget for meget Balversa, skal du straks ringe til lægen eller nærmeste akutmodtagelse.

Hvis du har glemt at tage Balversa

- Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt samme dag. Tag din normale dosis Balversa den næste dag.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Balversa

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen siger, at du skal holde op.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vigtigste bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever en eller flere af de alvorlige bivirkninger herunder:

Central serøs retinopati (**meget almindelig**: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på CSR:

- sløret syn eller nedsat perifert syn (sidesyn)
- en mørk plet i dit centrale syn
- forvrænget centralt syn, hvor linjer synes skæve eller bøjede
- genstande synes mindre eller længere væk, end de i virkeligheden er
- farver synes udvaskede
- flyvende myg eller pletter, der passerer gennem synsfeltet, lysglimt eller følelse af at se gennem et gardin.

Hyperfosfatæmi (**meget almindelig**: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Følgende symptom kan være tegn på hyperfosfatæmi:

- højt indhold af fosfat i blodet

Neglesygdomme (**meget almindelig**: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på neglesygdomme:

- negle, der løsner sig fra neglelejet (onykolyse)
- inficeret hud omkring neglen (paronykion)
- dårlig negledannelse (neglesygdom)
- misfarvning af neglene

Hudsygdomme (**meget almindelig**: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på hudsygdomme:

- rødme, hævelse, afskalning eller ømhed, hovedsageligt på hænder eller fødder ("hånd-fod-syndrom")
- hårtab (alopeci)
- tør hud

Slimhindesygdomme (**meget almindelig**: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på slimhindesygdomme:

- sår i munden (stomatitis)
- mundtørhed

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever et eller flere af ovenstående tegn på "central serøs retinopati", "hyperfosfatæmi", "neglesygdomme", "hudsygdomme" eller "slimhindesygdomme".

Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Balversa, eller henvise dig til en specialist, hvis du har øjen- eller synsproblemer.

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheder:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré
- nedsat appetit
- ændring i smagssansen, mad smager metallisk, surt eller bittert (dysgeusi)
- vægttab
- forstoppelse
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- tørre øjne
- en følelse af at være svag og meget træt
- lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- forhøjet indhold af "kreatinin" i blodet (forhøjet kreatinin)
- forhøjet indhold af leverenzymeret "alaninaminotransferase" i blodet (forhøjet ALAT)
- forhøjet indhold af leverenzymeret "aspartataminotransferase" i blodet (forhøjet ASAT)

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- næseblod (epistaxis)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- smertefulde negle
- rillede og knækkede negle
- meget tør hud
- revnet, fortykket eller skællende hud
- kløe eller kløende hududslæt (eksem)
- unormal udvækst på eller udseende af huden
- udslæt
- tørre eller betændte øjne (konjunktivitis)
- sår eller betændelse i den forreste del af øjet ("hornhinden")
- uklarheder i øjets linse (grå stær)
- røde eller hævede øjenlåg
- rindende øjne
- højt indhold af calcium i blodet
- lavt indhold af fosfat i blodet
- tørhed i næsen
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- pludseligt nedsat nyrefunktion
- højt niveau af et hormon, der kaldes "parathyroideahormon" (PTH) (hyperparatyroidisme)
- nyresvigt
- problemer med nyrerne (nedsat nyrefunktion)
- leverskade (hepatisk cytolyse)
- unormal leverfunktion
- højt niveau af "bilirubin" i blodet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- blødning under neglen
- ubehag eller smerter i neglen
- hudreaktion
- tynd hud
- rødme i håndfladerne
- slimhindetørhed (inklusive næse, mund, øjne, vagina)
- aflejring af calcium i blodkarrene, hvilket kan føre til blodpropper, hudsår og alvorlige infektioner

Kontakt lægen, hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Balversa indeholder:

- Aktivt stof: erdafitinib.
- Hver fillovertrukket tablet indeholder enten 3 mg, 4 mg eller 5 mg erdafitinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: Croscarmellosematrik, magnesiumstearat (E572), mannitol (E421), megluminal og mikrokrySTALLINSK cellulose (E460).
 - Fillovertrukket (Opadry amb II): Glycerolmonocaprylocaprat type I, delvist hydrolyseret polyvinylalkohol, natriumlaurylsulfat, talkum, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) (kun 4 mg- og 5 mg-tabletter), sort jernoxid (E172) (kun 5 mg-tabletter).

Udseende og pakningsstørrelser

Balversa 3 mg fillovertrukne tabletter er gule, runde, bikonvekse tabletter, præget med "3" på den ene side og "EF" på den anden side.

Balversa 4 mg fillovertrukne tabletter er orange, runde, bikonvekse tabletter, præget med "4" på den ene side og "EF" på den anden side.

Balversa 5 mg fillovertrukne tabletter er brune, runde, bikonvekse tabletter, præget med "5" på den ene side og "EF" på den anden side.

Balversa fillovertrukne tabletter leveres i en børnesikret beholder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Beholder:

Tabletterne leveres i en plastbeholder med børnesikret låg. Hver beholder indeholder enten 28, 56 eller 84 fillovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

3 mg tablet:

- Hver æske med 56 fillovertrukne tabletter indeholder én beholder med 56 tabletter.
- Hver æske med 84 fillovertrukne tabletter indeholder én beholder med 84 tabletter.

4 mg tablet:

- Hver æske med 28 fillovertrukne tabletter indeholder én beholder med 28 tabletter.
- Hver æske med 56 fillovertrukne tabletter indeholder én beholder med 56 tabletter.

5 mg tablet:

- Hver æske med 28 fillovertrukne tabletter indeholder én beholder med 28 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.