

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg erdafitinibiä.

Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg erdafitinibiä.

Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg erdafitinibiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

3 mg:n tabletit
Keltaisia, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 7,6 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 3 ja vastakkaiselle puolelle EF.

4 mg:n tabletit
Oransseja, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,1 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 4 ja vastakkaiselle puolelle EF.

5 mg:n tabletit
Ruskeita, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 5 ja vastakkaiselle puolelle EF.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Balversa monoterapiana on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut uroteelikarsinooma, jossa on tietynlaisia fibroblastikasvutekijäreseptorin 3 (FGFR3) geenimuutoksia, ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhden PD-1:n tai PD-L1:n estäjää sisältävän hoitolinjan leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen sairauden hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Balversa-hoidon tulee aloittaa ja sitä tulee valvoa syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri.

Lääkärillä on ennen Balversa-hoitoa oltava varmistus tietynlaisesta FGFR3-geenimuutoksesta / tietynlaisista FGFR3-geenimuutoksista (ks. kohta 5.1) kyseistä tarkoitusta vastaavalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella (IVD) lääkinnällisellä laitteella arvioituna. Jos CE-merkittyä *in vitro* -diagnostista laitetta ei ole saatavissa, on käytettävä vaihtoehtoista validoitua testiä.

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 8 mg suun kautta kerran päivässä.

Tämän annoksen käyttöä jatketaan, ja seerumin fosfaattipitoisuus arvioidaan 14–21 päivää hoidon aloittamisen jälkeen. Jos seerumin fosfaattipitoisuus on < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) eikä lääkkeeseen liittyvää toksisuutta todeta, annos titrataan suuremmaksi tasolle 9 mg kerran päivässä. Jos fosfaattipitoisuus on 9,0 mg/dl (2,91 mmol/l) tai suurempi, noudatetaan taulukossa 2 mainittuja soveltuvia annosmuutoksia. Päivän 21 jälkeen seerumin fosfaattipitoisuutta ei pidä käyttää annoksen suuremmaksi titraamisessa ohjaavana tekijänä.

Jos potilas oksentaa milloin tahansa Balversa-valmisteen ottamisen jälkeen, seuraava annos pitää ottaa seuraavana päivänä.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Annoksen jääminen ottamatta

Jos Balversa-annos jää ottamatta, se voidaan ottaa mahdollisimman pian. Seuraavana päivänä jatketaan säännöllisen päivittäisen Balversa-hoitoaikataulun noudattamista. Ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa ylimääräisiä tabletteja.

Annoksen pienentäminen ja haittavaikutusten hoito

Ks. annoksen pienentämistä koskevat suositukset taulukoista 1–5.

Taulukko 1. Balversa-annoksen pienentäminen

Annos	Annoksen 1. pienennys- kerta	Annoksen 2. pienennys- kerta	Annoksen 3. pienennys- kerta	Annoksen 4. pienennys- kerta	Annoksen 5. pienennys- kerta
9 mg → (esim. kolme 3 mg:n tablettia)	8 mg (esim. kaksi 4 mg:n tablettia)	6 mg (kaksi 3 mg:n tablettia)	5 mg (yksi 5 mg:n tabletti)	4 mg (yksi 4 mg:n tabletti)	Lopeta
8 mg → (esim. kaksi 4 mg:n tablettia)	6 mg (kaksi 3 mg:n tablettia)	5 mg (yksi 5 mg:n tabletti)	4 mg (yksi 4 mg:n tabletti)	Lopeta	

Hyperfosfatemian hoito

Hyperfosfatemia on FGFR:n estäjien oletettu, ohimenevä farmakodynaaminen vaikutus (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Fosfaattipitoisuus pitää määrittää ennen ensimmäistä annosta ja sen jälkeen sitä seurataan kuukausittain. Jos Balversa-hoitoa saavan potilaan fosfaattipitoisuus on koholla, pitää noudattaa taulukon 2 ohjeita annoksen muuttamisesta. Jos fosfaattipitoisuus pysyy koholla pitkään, on harkittava tarpeen mukaan kalsiumia sisältämättömän fosfaattinsitojan (esim. sevelameerikarbonaatin) lisäämistä hoitoon (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Seerumin fosfaattipitoisuuteen perustuvat suositukset Balversa-valmisteen annosmuutoksista annoksen suuremmaksi titraamisen jälkeen

Seerumin fosfaattipitoisuus	Balversa-hoito
Jos fosfaattipitoisuus on $\geq 5,5$ mg/dl ($\geq 1,75$ mmol/l), rajoita fosfaatin saanti 600–800 mg:aan/vrk.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.
7,00–8,99 mg/dl (2,25–2,90 mmol/l)	Jatka Balversa-hoitoa. Aloita fosfaatinsitojan käyttö ruokailun yhteydessä, kunnes fosfaattipitoisuus on < 7,00 mg/dl (< 2,25 mmol/l). Annosta on pienennettävä, jos seerumin fosfaattipitoisuus on pitkäkestoisesti 2 kuukauden ajan $\geq 7,00$ mg/dl ($\geq 2,25$ mmol/l) tai jos sen lisäksi on muita haittavaikutuksia tai muita elektrolyyttitasapainon häiriöitä, jotka liittyvät pitkittyneeseen hyperfosfatemiaan.
9,00–10,00 mg/dl (2,91–3,20 mmol/l)	Keskeytä Balversa-hoito, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus korjautuu tasolle < 7,00 mg/dl (< 2,25 mmol/l) (viikoittaista testausta suositellaan). Aloita fosfaatinsitojan käyttö ruokailun yhteydessä, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus korjautuu tasolle < 7,00 mg/dl (< 2,25 mmol/l). Aloita hoito uudelleen samalla annostuksella (ks. taulukko 1). Annosta on pienennettävä, jos seerumin fosfaattipitoisuus on pitkäkestoisesti 1 kuukauden ajan $\geq 9,00$ mg/dl ($\geq 2,91$ mmol/l) tai jos sen lisäksi on muita haittavaikutuksia tai muita elektrolyyttitasapainon häiriöitä, jotka liittyvät pitkittyneeseen hyperfosfatemiaan.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Keskeytä Balversa-hoito, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus korjautuu tasolle < 7,00 mg/dl (< 2,25 mmol/l) (viikoittaista testausta suositellaan). Aloita hoito uudelleen ensimmäisen pienennyskerran annostuksella (ks. taulukko 1). Jos seerumin fosfaattipitoisuus on pitkäkestoisesti > 2 viikon ajan $\geq 10,00$ mg/dl ($\geq 3,20$ mmol/l), Balversa-hoito pitää lopettaa pysyvästi. Oireiden kliinisesti asianmukainen lääketieteellinen hoito (ks. kohta 4.4).
Merkittävä muutos lähtötilanteeseen verrattuna munuaisten toiminnassa tai 3. asteen hypokalsemia hyperfosfatemian seurauksena.	Balversa-hoito pitää lopettaa pysyvästi. Kliinisesti asianmukainen lääketieteellinen hoito.

Silmähaittojen hoito

Balversa-hoito pitää lopettaa tai sitä pitää muuttaa erdafitinibiin liittyvän toksisuuden perusteella, kuten taulukossa 3 kuvataan.

Taulukko 3. Ohjeet Balversa-hoitoon liittyvien silmähaittojen hoitoon

Vaikeusasteluokka	Balversa-annoksen muuttaminen
1. aste Oireeton tai lieviä oireita; vain kliinisiä tai diagnostisia havaintoja tai poikkeava Amslerin testikarttatulos.	Tee lähete silmätutkimukseen. Jos silmätutkimusta ei voida tehdä 7 päivän kuluessa, keskeytä Balversa-hoito, kunnes silmätutkimus voidaan tehdä. Jos silmätutkimuksessa ei todeta silmätoksisuutta, jatka Balversa-hoitoa samalla annoksella. Jos silmätutkimuksessa todetaan keratiitti tai verkkokalvon poikkeavuus (esim. sentraalinen seroosi korioretinopatia ^a), keskeytä Balversa-hoito, kunnes ne ovat hävinneet. Jos ne häviävät 4 viikossa silmätutkimuksesta, jatka hoitoa yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella. Aloitettaessa Balversa-hoito uudelleen seuraa silmätoksisuuden uusiutumista kuukauden ajan 1–2 viikon välein ja sen jälkeen kliinisesti asianmukaisesti. Jos silmätoksisuus ei uusiudu, harkitse annoksen suurentamista uudelleen.
2. aste Keskipainoista, rajoittaa iänmukaisia itsestään huolehtimiseen liittyviä päivittäisiä toimia.	Keskeytä Balversa-hoito välittömästi ja tee lähete silmätutkimukseen. Jos silmätoksisuutta ei havaita, jatka erdafitinibihoitoa oireiden hävittyä yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella. Jos silmätoksisuus häviää (häviää täysin tai stabiloituu ja potilas oireeton) 4 viikon kuluessa silmätutkimuksesta, aloita Balversa-hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella. Aloitettaessa Balversa-hoito uudelleen seuraa silmätoksisuuden uusiutumista kuukauden ajan 1–2 viikon välein ja sen jälkeen kliinisesti asianmukaisesti.
3. aste Vaikea-asteinen tai lääketieteellisesti merkitsevä, mutta ei välittömästi näkökykyä uhkaava; rajoittaa itsestään huolehtimiseen liittyviä päivittäisiä toimia.	Keskeytä Balversa-hoito välittömästi ja tee lähete silmätutkimukseen. Jos silmätoksisuus häviää (häviää täysin tai stabiloituu ja potilas oireeton) 4 viikon kuluessa, aloita Balversa-hoito uudelleen kahta annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella. Aloitettaessa Balversa-hoito uudelleen seuraa silmätoksisuuden uusiutumista kuukauden ajan 1–2 viikon välein ja sen jälkeen kliinisesti asianmukaisesti. Harkitse Balversa-hoidon lopettamista pysyvästi uusiutumisen vuoksi.
4. aste Näkökykyä uhkaavia seurauksia; sokeus (20/200 tai huonompi).	Lopeta Balversa-hoito pysyvästi. Seuraa, kunnes silmätoksisuus häviää täysin tai stabiloituu.

^a Sentraalinen seroosi korioretinopatia, ks. kohta 4.4

Kynsi-, iho- ja limakalvomuutokset

Balversa-hoidon yhteydessä on havaittu kynsi-, iho- ja limakalvomuutoksia. Balversa-hoito pitää lopettaa tai sitä pitää muuttaa erdafitinibiin liittyvän toksisuuden perusteella, kuten taulukossa 4 kuvataan.

Taulukko 4. Annosmuutossuositukset Balversa-hoitoon liittyvien kynsiin, ihoon ja limakalvoihin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi

Haittavaikutuksen vaikeusaste	Balversa
<i>Kynsimuutokset</i>	<i>Balversa-annoksen muuttaminen</i>
1. aste	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.
2. aste	Keskeytä Balversa-hoito ja arvioi tilanne uudelleen 1–2 viikon kuluessa. Jos kyseessä on ensimmäinen ilmaantumiskerta, joka lievenee $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen 2 viikon kuluessa, aloita hoito uudelleen samalla annoksella. Jos kyseessä on uusiutunut tapahtuma tai lieveneminen $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen kestää > 2 viikkoa, aloita hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
3. aste	Keskeytä Balversa-hoito ja arvioi tilanne uudelleen 1–2 viikon kuluessa. Kun kynsimuutokset lievenevät $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen, aloita hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
4. aste	Lopeta Balversa-hoito.
<i>Kuiva iho ja ihotoksisuus</i>	
1. aste	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.
2. aste	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.
3. aste	Keskeytä Balversa-hoito (enintään 28 päivän ajaksi) ja arvioi kliininen tilanne viikoittain uudelleen. Kun kuiva iho ja ihotoksisuus lievenevät $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen, aloita hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
4. aste	Lopeta Balversa-hoito.
<i>Suun limakalvotulehdus</i>	
1. aste	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.
2. aste	Keskeytä Balversa-hoito, jos potilaalla on samanaikaisesti muita erdafitinibiin liittyviä 2. asteen haittavaikutuksia. Keskeytä Balversa-hoito, jos potilaan oireita on hoidettu jo yli viikon ajan. Jos Balversa-hoito keskeytetään, arvioi tilanne uudelleen 1–2 viikon kuluessa. Jos kyseessä on toksisuuden ensimmäinen ilmaantumiskerta ja jos toksisuus lievenee $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen 2 viikon kuluessa, aloita hoito uudelleen samalla annoksella. Jos kyseessä on uusiutunut tapahtuma tai jos lieveneminen $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen kestää > 2 viikkoa, aloita hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
3. aste	Keskeytä Balversa-hoito ja arvioi kliininen tilanne uudelleen 1–2 viikon kuluessa. Kun toksisuus lievenee $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen, aloita hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
4. aste	Lopeta Balversa-hoito.
<i>Suun kuivuminen</i>	
1. aste	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.
2. aste	Jatka Balversa-hoitoa parhaillaan käytössä olevalla annoksella.

3. aste	Keskeytä Balversa-hoito (enintään 28 päivän ajaksi) ja arvioi kliininen tilanne viikoittain uudelleen. Kun suun kuivuminen lievenee $\leq$ 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen, aloita hoito uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
---------	--

Taulukko 5. Annosmuutossuositukset Balversa-hoitoon liittyvien muiden haittavaikutusten vuoksi

Muut haittavaikutukset^a	
3. aste	Keskeytä Balversa-hoito, kunnes toksisuus lievenee 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen, minkä jälkeen Balversa-hoito voidaan aloittaa uudelleen yhtä annoksen pienennyskertaa pienemmällä annoksella.
4. aste	Lopeta hoito pysyvästi.

^a Annosmuutokset luokiteltu NCI CTCAEv5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteerien mukaan.

Erityispopulasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Balversa-valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää harkita muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Balversa-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoja saatavissa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää harkita muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Erityisiä annosmuutoksia ei katsota iäkkäille potilaille tarpeellisiksi (ks. kohta 5.2).

Yli 85-vuotiaista potilaista on vähän tietoja saatavissa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää erdafitinibiä pediatrialle potilaille uroteelikarsinooman hoitoon. Erdafitinibin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden (< 18 vuotta) hoidossa ei ole vahvistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat turvallisuustiedot ovat kohdassa 4.8.

Antotapa

Balversa otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina ruoan kanssa tai tyhjään mahaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Greippihedelmien ja pomeranssin käyttäminen tulee välttää Balversa-hoidon aikana niiden voimakkaan CYP3A4:ää estävän vaikutuksen vuoksi (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmähaitat

Ennen Balversa-hoidon aloittamista pitää tehdä lähtötilanteen silmätutkimus, mukaan lukien Amslerin testikartta, silmänpohja- ja näöntarkkuustutkimus ja jos mahdollista, valokerroskuvaus (optinen koherenssitomografia, OCT).

Balversa-valmisteesta voi aiheutua silmäsairauksia, mukaan lukien sentraalinen seroosi korioretinopatia (ryhmitelty termi, joka sisältää verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman), josta aiheutuu näkökenttäpuutos (ks. kohdat 4.7 ja 4.8). Sentraalisen seroosin korioretinopatian kokonaisilmaantuvuus oli ≥ 65 -vuotiailla potilailla suurempi (33,3 %) kuin < 65 -vuotiailla potilailla (28,8 %). Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumatapahtumia raportoitiin yleisemmin ≥ 65 -vuotiailla potilailla (6,3 %) kuin < 65 -vuotiailla potilailla (2,1 %). Tarkka kliininen seuranta on suositeltavaa, jos potilas on vähintään 65-vuotias, samoin kuin jos potilaalla on kliinisesti merkittävä silmäsairaus, kuten verkkokalvon sairaus, mukaan lukien mm. sentraalinen seroosi korioretinopatia, makula- tai verkkokalvorappeuma, diabeettinen retinopatia ja aiempi verkkokalvon irtauma (ks. kohta 4.8).

Kuivasilmäisyyttä todettiin Balversa-hoidon aikana 16,7 %:lla potilaista, ja 0,3 %:lla sen vaikeusaste oli 3. tai 4. aste (ks. kohta 4.8). Kaikkien potilaiden pitää hereilläoloaikana käyttää vähintään joka toinen tunti kuivasilmäisyyttä estävää hoitoa tai hoitoa silmä-ärsytystä lievittävillä aineilla (esim. keinokyyneleitä, kosteuttavia ja voitelevia silmägeelejä tai -voiteita). Silmälääkärin pitää tutkia vaikea-asteinen hoitoon liittyvä kuivasilmäisyys.

Silmätutkimuksia, mukaan lukien Amslerin testikartta, tehdään ensimmäisten neljän hoitokuukauden aikana kuukausittain ja sen jälkeen joka 3. kuukausi sekä näköoireiden yhteydessä kiireellisesti (ks. kohta 4.2). Jos poikkeavuuksia havaitaan, noudatetaan taulukon 3 hoito-ohjeita. Silmätutkimukseen pitää kuulua näöntarkkuuden arviointi, rakolamppututkimus, silmänpohjatutkimus ja valokerroskuvaus. Potilaita, jotka ovat aloittaneet Balversa-hoidon uudelleen silmiin liittyneen haittavaikutuksen jälkeen, pitää seurata tarkoin, mukaan lukien tehdä klinisiä silmätutkimuksia.

Jos sentraalinen seroosi korioretinopatia ilmaantuu, Balversa-hoito pitää keskeyttää. Hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos sentraalinen seroosi korioretinopatia ei häviä 4 viikon kuluessa tai jos sen vaikeusaste on 4. aste. Noudata silmiin kohdistuvien haittavaikutusten yhteydessä ohjeita annoksen muuttamisesta (ks. kohta 4.2 Silmäsairauksien hoito).

Hyperfosfatemia

Balversa voi aiheuttaa hyperfosfatemiaa. Pitkittyneestä hyperfosfatemiasta voi aiheutua pehmytkudosten mineralisaatiota, ihon kalsinoosia, ei-ureemista kalsifylaksia, hypokalsemiamia, anemiamia, sekundaarista hyperparatyreoosia, lihaskramppeja, kouristusaktiivisuutta, QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä. Hyperfosfatemiaa raportoitiin Balversa-hoidon varhaisvaiheessa, ja valtaosa tapahtumista ilmeni ensimmäisten 3–4 kuukauden kuluessa ja 3. asteen tapahtumia ilmeni yleensä ensimmäisen kuukauden kuluessa.

Seuraa hyperfosfatemiaa koko hoidon ajan. Jos seerumin fosfaattipitoisuus on $\geq 5,5$ mg/dl ($\geq 1,75$ mmol/l), fosfaatin saantia ruokavaliosta pitää rajoittaa (600–800 mg päivässä) ja seerumin fosfaattipitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.2). Erdafitinibiä saaville potilaille ei suositella D-vitamiinilisää, koska se voi osaltaan suurentaa seerumin fosfaatti- ja kalsiumpitoisuutta.

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on yli 7,0 mg/dl (2,25 mmol/l), harkitse suun kautta otettavan fosfaatinesto- ja -poistohoidon, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus pienenee tasolle $< 7,0$ mg/dl ($< 2,25$ mmol/l). Harkitse Balversa-hoidon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista pysyvästi hyperfosfatemian keston ja vaikeusasteen perusteella taulukon 2 mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Käyttö QT-aikaa tunnetusti pidentävien valmisteiden kanssa

Balversa-valmisteen käytössä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa suositellaan varovaisuutta: lääkevalmisteet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai jotka voivat aiheuttaa kääntyvien karkien takykardiaa, kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, makrolidiantibiootit, serotoniinin takaisinoton estäjät (esim. sitalopraami, essitalopraami), metadoni, moksifloksasiini ja psykoosilääkkeet (esim. haloperidoli ja tioridatsiini).

Hypofosfatemia

Balversa-hoidon aikana voi ilmetä hypofosfatemiaa. Seerumin fosfaattipitoisuutta pitää seurata erdafitinibihoidon aikana ja erdafitinibihoidon taukojen aikana. Jos seerumin fosfaattipitoisuus pienenee normaaliarvojen alle, fosfaattipitoisuutta pienentävä hoito ja ruokavalion fosfaattirajoitukset (jos soveltuvat) pitää lopettaa. Vaikea-asteinen hypofosfatemia saattaa ilmetä sekavuutena, kouristuskohinauksina, fokaalisina neurologisina löydöksinä, sydämen vajaatoimintana, hengityksen vajaatoimintana, lihasheikkoutena, raskaudenmyrkytyksinä ja hemolyyttisenä anemiana. Annosmuutokset, ks. kohta 4.2. Potilaista 1,0 %:lla oli 3.–4. asteen hypofosfatemiareaktioita.

Kynsien häiriöt

Kynsien häiriöitä, mukaan lukien kynnen irtoaminen, kynsien värinmuutoksia ja kynsivallitulehduksia, voi ilmetä Balversa-hoidon yhteydessä hyvin yleisesti (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata kynsitoksisuuden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilaille pitää kertoa ennalta ehkäisevästä hoidosta, kuten hyvästä hygieniasta ja tarvittaessa itsehoitona käytettävästä kynsienvahvistajasta, ja potilaita on seurattava infektion oireiden havaitsemiseksi. Balversa-hoito pitää lopettaa tai sitä pitää muuttaa taulukossa 4 kuvatun erdafitinibiin liittyvän toksisuuden perusteella.

Ihohaitat

Balversa-hoidon aikana voi ilmetä hyvin yleisesti ihohaittoja, mukaan lukien kuiva iho, käsi-jalkaoireyhtymä, alopesia ja kutina (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata ja heille pitää antaa tukihoitoa, kuten välttää tarpeetonta altistumista auringonvalolle sekä liiallista saippuan käyttöä ja kylpemistä. Potilaiden pitää käyttää säännöllisesti ihoa kosteuttavia voiteita ja välttää hajustettuja tuotteita. Balversa-hoito pitää lopettaa tai sitä pitää muuttaa erdafitinibiin liittyvän toksisuuden perusteella, kuten taulukossa 4 kuvataan.

Valoherkkyysoireet

Altistumista auringolle pitää varoa käyttämällä suojaavaa vaatetusta ja/tai auringonsuojavoidetta, sillä Balversa-hoitoon liittyy valoherkkyysoireiden mahdollinen riski.

Limakalvohaitat

Balversa-hoidon yhteydessä voi ilmetä hyvin yleisesti stomatiittia ja suun kuivumista (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan lääkäriin, jos oireet pahenevat. Potilaita pitää seurata ja heille pitää antaa tukihoitoa, jota ovat mm. hyvä suuhygienia, suun huuhtelu ruokasoodalla tarvittaessa 3 tai 4 kertaa päivässä sekä mausteisten ja/tai happamien ruokien välttäminen. Balversa-hoito pitää lopettaa tai sitä pitää muuttaa erdafitinibiin liittyvän toksisuuden perusteella, kuten taulukossa 4 kuvataan.

Laboratoriokokeet

Balversa-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu kohonneita kreatiniinipitoisuuksia, hyponatremiaa, kohonneita transaminaasipitoisuuksia ja anemiaa (ks. kohta 4.8). Täydellinen verenkuva ja seerumin kemialliset ominaisuudet pitää tutkia säännöllisin väliajoin Balversa-hoidon aikana tällaisten muutosten seuraamiseksi.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten havaintojen ja valmisteen vaikutusmekanismin perusteella erdafitinibi on alkiotoksinen ja teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Raskaana oleville naisille pitää kertoa sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta riskistä. Naistenpotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kehottaa käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä ennen hoitoa ja hoidon aikana sekä 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6). Miestenpotilaita pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä (esim. kondomia) ja heille pitää kertoa, etteivät he saa luovuttaa tai heiltä ei tule ottaa talteen siemennestettä hoidon aikana eikä 1 kuukauteen viimeisen Balversa-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan tekemään raskaustesti erittäin herkällä määritysmenetelmällä ennen Balversa-hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito voimakkailla tai kohtalaisilla CYP2C9:n tai CYP3A4:n estäjillä

Balversa-valmisteen samanaikainen käyttö kohtalaisten CYP2C9:n tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa edellyttää annosmuutosta (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoito voimakkailla tai kohtalaisilla CYP3A4:n indusioijilla

Balversa-valmisteen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien kanssa ei suositella. Balversa-valmisteen samanaikainen käyttö kohtalaisten CYP3A4:n indusioijien kanssa edellyttää annosmuutosta (ks. kohta 4.5).

Yhdistelmähoito hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla

Balversa-valmisteen samanaikainen käyttö voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää neuvoa käyttämään jotakin vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää, joihin entsyymien indusioijat eivät vaikuta (esim. hormoniton kierukka), tai käyttämään lisäksi jotakin ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää (esim. kondomia) hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen Balversa-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Balversa-valmisteseen

Kohtalaiset CYP2C9:n tai voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Kohtalaisen CYP2C9:n tai voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö suurensi erdafitinibialtistusta ja saattaa lisätä lääkkeeseen liittyvää toksisuutta. Käytettäessä samanaikaisesti flukonatsolia, joka on kohtalainen CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä, erdafitinibin C_{max} -arvon keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) oli 121 % (99,9–147) ja AUC_{∞} -arvon keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) oli 148 % (120–182) verrattuna pelkän erdafitinibin käyttöön. Käytettäessä samanaikaisesti itraconatsolia, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-gp:n estäjä, erdafitinibin C_{max} -arvo oli 105 % (90 %:n luottamusväli: 86,7–127) ja AUC_{∞} -arvo oli 134 % (90 %:n luottamusväli: 109–164) verrattuna pelkän erdafitinibin käyttöön. Harkitse vaihtoehtoisia lääkeaineita, jotka eivät estä entsyymejä tai estävät niitä minimaalisesti. Jos Balversa-valmistetta käytetään samanaikaisesti kohtalaisen CYP2C9:n tai voimakkaan CYP3A4:n estäjän (esim. itraconatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli, mikonatsoli, seritinibi, klaritromysiini, telitromysiini, elvitegraviiri, ritonaviiri, paritapreviiri, sakinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, tipranaviiri, lopinaviiri, amiodaroni, piperiini) kanssa, pienennä Balversa-annos siedettävyyden perusteella seuraavaan pienempään annokseen (ks. kohta 4.2). Jos kohtalaisen CYP2C9:n tai voimakkaan CYP3A4:n estäjän käyttö lopetetaan, Balversa-annosta voidaan muuttaa potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4).

Greippihedelmien ja pomeranssin käyttäminen tulee välttää Balversa-hoidon aikana niiden voimakkaan CYP3A4:ää estävän vaikutuksen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4:n indusioijat

Samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa, joka on voimakas CYP3A4:n ja heikko CYP2C9:n indusioija, pienentää erdafitinibialtistusta. Käytettäessä samanaikaisesti karbamatsepiinia erdafitinibin C_{max} -arvon keskimääräinen suhde oli 65,4 % (90 %:n luottamusväli: 60,8–70,5) ja AUC_{∞} -arvon keskimääräinen suhde oli 37,7 % (90 %:n luottamusväli: 35,4–40,2) verrattuna pelkän erdafitinibin käyttöön. Vältä Balversa-valmisteen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien kanssa (kuten apalutamidi, entsalutamidi, lumakaftori, ivosidenibi, mitotaani, rifapentiini, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma). Jos Balversa-valmistetta käytetään samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n indusioijan (esim. dabrafenibi, bosentaani, senobamaatti, elagoliksi, efavirentsi, etraviriini, lorlatinibi, mitapivaatti, modafiniili, peksidartinibi, fenobarbitaali, primidoni, repotrekiniini, rifabutiini, sotorasibi, telotristaattietyyli) kanssa, annosta pitää suurentaa varoen 1–2 mg ja säätää sitä asteittain kahden tai kolmen viikon välein haittavaikutusten kliinisen seurannan

perusteella, mutta 9 mg:n annosta ei saa ylittää. Jos kohtalaisen CYP3A4:n indusoijan käyttö lopetetaan, Balversa-annosta voidaan säätää potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Balversa-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Pääasialliset CYP-isoformin substraattit (mukaan lukien hormonaaliset ehkäisyvalmisteet)

Erdafitinibin ja midatsolaamin (herkkä CYP3A4:n substraatti) samanaikaisessa käytössä midatsolaamin $C_{\max}$ -arvon keskimääräinen suhde oli 86,3 % (90 %:n luottamusväli: 73,5–101) ja AUC_{∞} -arvon keskimääräinen suhde oli 82,1 % (90 %:n luottamusväli: 70,8–95,2) verrattuna pelkän midatsolaamin käyttöön. Erdafitinibillä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Ei kuitenkaan voida sulkea pois sitä, että Balversa-valmisteen yksinään antamisen jälkeinen tai muiden CYP3A4:n indusoiden ja Balversa-valmisteen samanaikaisen antamisen jälkeinen CYP3A4:n induktio voi vähentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää neuvoa käyttämään jotakin vaihtoehtoisia ehkäisymenetelmää, johon entsyymien indusoidit eivät vaikuta (esim. hormoniton kierukka), tai käyttämään lisäksi jotakin ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää (esim. kondomia) hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen Balversa-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

P-glykoproteiinin (P-gp) substraattit

Erdafitinibi on P-gp:n estäjä. Balversa-valmisteen samanaikainen antaminen P-gp:n substraattien kanssa voi lisätä niiden systeemistä altistusta. Suun kautta otettavat P-gp:n substraattit, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. kolkisiini, digoksiini, dabigatraani ja apiksabaani), pitää ottaa vähintään 6 tuntia ennen erdafitinibin ottamista tai aikaisintaan 6 tuntia sen ottamisen jälkeen, jotta yhteisvaikutusten mahdollisuus minimoidaan.

Orgaanisen kationin kuljettaja 2:n (OCT2) substraattit

Erdafitinibin ja metformiinin (herkkä OCT2:n substraatti) samanaikaisessa käytössä metformiinin $C_{\max}$ -arvon keskimääräinen suhde oli 109 % (90 %:n luottamusväli: 90,3–131) ja AUC_{∞} -arvon keskimääräinen suhde oli 114 % (90 %:n luottamusväli: 93,2–139) verrattuna pelkän metformiinin käyttöön. Erdafitinibillä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin farmakokinetiikkaan.

Seerumin fosfaattipitoisuutta mahdollisesti muuttavat lääkevalmisteet

Balversa-hoitoa saavilla potilailla pitää välttää lääkevalmisteita, jotka voivat muuttaa seerumin fosfaattipitoisuutta, kunnes seerumin fosfaattipitoisuus on määritetty 14–21 päivää hoidon aloittamisen jälkeen, sillä se voi vaikuttaa päätökseen annoksen titraamisesta suuremmaksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Vaikutusmekanismin ja eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten havaintojen perusteella raskaana olevalle naiselle annettu erdafitinibi voi vahingoittaa sikiötä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kehottaa käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä ennen hoitoa ja hoidon aikana sekä 1 kuukauden ajan viimeisen Balversa-annoksen jälkeen. Miespotilaita pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisyä (esim. kondomia) ja heille pitää kertoa, etteivät he saa luovuttaa siemennestettä tai antaa sitä talletettavaksi hoidon aikana eikä 1 kuukauteen viimeisen Balversa-annoksen jälkeen.

Balversa-valmisteen samanaikainen käyttö voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää neuvoa käyttämään jotakin vaihtoehtoisia ehkäisymenetelmää, johon entsyymien indusoidit eivät vaikuta (esim. hormoniton kierukka), tai käyttämään lisäksi jotakin ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää (esim. kondomia) hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen Balversa-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaustesti

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan tekemään raskaustesti erittäin herkillä määrittämismenetelmällä ennen Balversa-hoidon aloittamista.

Raskaus

Erdafitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Erdafitinibin vaikutusmekanismin ja eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten havaintojen perusteella Balversa-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila edellyttää erdafitinibihoitoa.

Jos Balversa-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi Balversa-valmistetta käyttäessään, kerro potilaalle sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta vaarasta ja kerro hänelle, mitkä ovat kliiniset ja hoidolliset vaihtoehdot. Potilasta pitää kehottaa ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee raskautta Balversa-hoidon aikana tai 1 kuukauden aikana sen jälkeen.

Imetys

Erdafitinibin erittymisestä äidinmaitoon, vaikutuksista imetettävään vauvaan vai vaikutuksista maidontuotantoon ei ole tietoja.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys pitää lopettaa hoidon ajaksi ja 1 kuukaudeksi viimeisen Balversa-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Erdafitinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Erdafitinibillä ei ole tehty varsinaisia hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita (ks. kohta 5.3). Yleisissä eläinkokeissa tehtyjen hedelmällisyyttä koskevien alustavien arvioiden perusteella (ks. kohta 5.3) ja erdafitinibin farmakologian perusteella miehen ja naisen hedelmällisyyden heikkenemistä ei voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Balversa-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Silmähaittoja, kuten sentraalista seroosia korioretinopatiaa tai keratiittia on havaittu liittyen hoitoon FGFR:n estäjillä ja Balversa-valmisteella. Jos potilaalle ilmaantuu näkökykyyn vaikuttavia hoitoon liittyviä oireita, hänen on suositeltavaa olla ajamatta moottoriajoneuvoa ja käyttämättä koneita, kunnes tällainen vaikutus häviää (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperfosfatemia (78,5 %), ripuli (55,5 %), stomatiitti (52,8 %), suun kuivuminen (39,9 %), heikentynyt ruokahalu (31,7 %), anemia (28,2 %), kuiva iho (28,0 %), sentraalinen seroosi korioretinopatia (28,0 %), ummetus (27,3 %), makuhäiriö (26,3 %), käsi-jalkaoireyhtymä (25,5 %), alopesia (23,2 %), astenia (23,0 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (21,7 %), kynnen irtoaminen (21,7 %), uupumus (20,3 %), pahoinvointi (18,6 %), painon lasku (18,4 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (18,0 %), kuivat silmät (16,7 %), kynsien värimuutos (15,9 %), oksentelu (13,8 %), suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (13,8 %), hyponatremia (13,4 %), kynnenvierustulehdus (12,5 %), kynsien surkastuminen (11,9 %), onykomadeesi (11,5 %), nenäverenvuoto (10,6 %), kynsisairaus (10,2 %) ja vatsakipu (10,0 %).

Yleisimmät 3. asteen tai vaikeampiasteiset haittavaikutukset olivat stomatiitti (10,6 %), hyponatremia (8,8 %), käsi-jalkaoireyhtymä (7,9 %), kynnen irtoaminen (4,8 %), ripuli (4,0 %), hyperfosfatemia (2,9 %), heikentynyt ruokahalu (2,5 %) ja kynsien surkastuminen (2,5 %). Hoidosta aiheutuvia 3. ja 4. asteen haittavaikutuksia raportoitiin yleisemmin vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin < 65-vuotiailla potilailla (47,6 % vs. 43,5 %), kuten myös vakavia haittavaikutuksia (14,6 % vs. 10,5 %).

Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmeni 59,7 %:lle potilaista. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat stomatiitti (15,4 %), käsi-jalkaoireyhtymä (9,6 %), kynnen irtoaminen (7,3 %) ja hyperfosfatemia (5,2 %).

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmeni 19,4 %:lle potilaista. Yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat verkkokalvon pigmenttisolutkerroksen irtauma (1,7 %) ja stomatiitti (1,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä Balversa-tutkimuksissa hoitoa saaneista 479:stä paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaneesta potilaasta saatuihin yhdistettyihin tietoihin. Potilaat saivat Balversa-hoitoa suun kautta otetulla 8/9 mg:n aloitusannoksella kerran päivässä. Hoidon keston mediaani oli 4,8 kuukautta (vaihteluväli 0,1–43,4 kuukautta).

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 6 yleisyysluokittain. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Kliinisissä tutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Umpieritys	yleinen	hyperparatyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen	hyperfosfatemia, hyponatremia, heikentynyt ruokahalu
	yleinen	hyperkalsemia, hypofosfatemia
Hermosto	hyvin yleinen	makuhäiriö
Silmät	hyvin yleinen	sentraalinen seroosi korioretinopatia ^a , kuivat silmät
	yleinen	haavainen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvotulehdus, sidekalvotulehdus, silmien kuivuus, kaihi, luomitulehdus, lisääntynyt kyyneleritys
Verisuonisto	melko harvinainen	verisuonten kalkkiutuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin yleinen	nenäverenvuoto
	yleinen	nenän kuivuus
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	ripuli, stomatiitti ^b , suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu
	yleinen	dyspepsia
Iho ja ihonalainen kudos	hyvin yleinen	kynnenvierustulehdus, kynnen irtoaminen, onykomadeesi, kynsien surkastuminen, kynsisairaus, kynsien värimuutos, käsi-jalkaoireyhtymä, alopesia, kuiva iho
	yleinen	kynsikipu, kynsien murtuminen, harjanteet kynsissä, ihon halkeilu, kutina, ihon kesiminen, kseroderma, hyperkeratoosi, iholeesiot, ekseema, ihottuma
	melko harvinainen	kynsimarron verenvuoto, epä mukavat tunteet kynsissä, ihon atrofia, kämmenien punoitus, ihotoksisuus
Munuaiset ja virtsatiet	yleinen	akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan häiriö
Maksa ja sappi	yleinen	maksasolujen hajoaminen, poikkeava maksan toiminta, hyperbilirubinemia
	hyvin yleinen	astenia, uupumus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	melko harvinainen	limakalvojen kuivuus
Veri ja imukudos	hyvin yleinen	anemia
Tutkimukset	hyvin yleinen	painon lasku, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus

^a Sentraalinen seroosi korioretinopatia sisältää seuraavat: verkkokalvon irtauma, lasiaisen irtauma, verkkokalvon turvotus, retinopatia, korioretinopatia, verkkokalvon pigmenttisolukeroksen irtauma, verkkokalvon makula-alueen pigmenttiepiteelin irtauma, makulan irtauma, verkkokalvon seroosi irtauma, verkkokalvonalainen neste, verkkokalvon paksuuntuminen, korioretiniitti, seroosi retinopatia, makulopatia, suonikalvon effusio, näön sumeneminen, näkökyvyn heikkeneminen, heikentynyt näöntarkkuus.

^b Stomatiitti sisältää seuraavat: suun haavaumat.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sentraalinen seroosi korioretinopatia

Sentraalista seroosia korioretinopatiaa raportoitiin haittavaikutuksena 31,5 %:lla potilaista, ja sen ensimmäiseen ilmaantumiskertaan (minkä tahansa vaikeusasteen tapahtuma) kuluneen ajan mediaani oli 51 päivää (ks. kohta 4.4). Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat näön sumeneminen, korioretinopatia, verkkokalvon pigmenttisolukeroksen irtauma, heikentynyt näöntarkkuus, näkökyvyn heikentyminen, verkkokalvon irtauma, retinopatia ja verkkokalvonalainen neste. 3. tai 4. asteen sentraalista seroosia korioretinopatiaa raportoitiin 2,7 %:lla potilaista. Valtaosa sentraalista seroosia korioretinopatiaa koskeneista tapahtumista ilmeni hoidon ensimmäisten 90 päivän aikana. Tietojen keruun katkaisujankohdasta sentraalinen seroosi korioretinopatia oli parantunut 43,0 %:lla potilaista. Potilaista, joille sentraalinen seroosi korioretinopatia ilmaantui, 11,3 %:lla hoito keskeytettiin ja 14,6 %:lla annosta pienennettiin. 3,3 % potilaista lopetti Balversa-hoidon seuraavien vuoksi: verkkokalvon pigmenttisolukeroksen irtauma (1,7 %), korioretinopatia (0,6 %), heikentynyt näöntarkkuus (0,6 %), makulopatia (0,4 %), näön sumeneminen (0,2 %), näkökyvyn heikentyminen (0,2 %), verkkokalvon irtauma (0,2 %) ja verkkokalvonalainen neste (0,2 %).

Muut silmähaitat

Silmähaittoja (muuta kuin sentraalista seroosia korioretinopatiaa) raportoitiin 36,3 %:lla potilaista. Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat kuivat silmät (16,7 %), sidekalvotulehdus (9,8 %) ja lisääntynyt kyynelvuoto (9,2 %). Niistä potilaista, joille tapahtumia ilmaantui, 4,8 %:lla annosta pienennettiin ja 6,7 %:lla hoito keskeytettiin. 1,3 % lopetti erdafitinibiin hoidon silmähaittojen vuoksi. Silmähaittojen ensimmäiseen ilmaantumiskertaan kuluneen ajan mediaani oli 53 päivää (ks. kohta 4.4).

Kynsihaitat

Kynsihaittoja raportoitiin 62,6 %:lla potilaista. Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat kynnen irtoaminen (21,7 %), kynsien värimuutos (15,9 %), kynnen vierustulehdus (12,5 %), kynsien surkastuminen (11,9 %) ja onykomadeesi (11,5 %). Kynsihaittojen ilmaantuvuus lisääntyi ensimmäisen altistuskuukauden jälkeen. Minkä tahansa vaikeusasteen kynsihaitan ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 63 päivää.

Ihohaitat

Ihohaittoja raportoitiin 54,5 %:lla potilaista. Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat kuiva iho (28 %) ja käsi-jalkaoireyhtymä (25,5 %). Minkä tahansa vaikeusasteen ihohaitan ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 47 päivää.

Ruoansulatuselimistön haitat

Ruoansulatuselimistön haittoja raportoitiin 83,9 %:lla potilaista. Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat ripuli (55,5 %), stomatiitti (52,8 %) ja suun kuivuminen (39,9 %). Minkä tahansa vaikeusasteen ruoansulatuselimistön haitan ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 15 päivää.

Hyperfosfatemia ja pehmytkudosten mineralisaatio

Erdafitinibi voi aiheuttaa hyperfosfatemiaa. Fosfaattipitoisuuden suureneminen on oletettu ja ohimenevä farmakodynaaminen vaikutus (ks. kohta 5.1). Hyperfosfatemiaa raportoitiin haittavaikutuksena 78,5 %:lla Balversa-hoitoa saaneista potilaista. Hyperfosfatemiaa raportoitiin erdafitinibihoidon varhaisvaiheessa, ja 1.–2. asteen tapahtumat ilmenivät yleensä ensimmäisten 3 tai 4 kuukauden kuluessa ja 3. asteen tapahtumia ilmeni yleensä ensimmäisen kuukauden kuluessa. Minkä tahansa vaikeusasteen hyperfosfatemian ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 16 päivää. 0,2 %:lla Balversa-hoitoa saaneista potilaista on havaittu verisuonten kalkkiutumista (ks. kohta 4.2). Hyperkalsemiaa havaittiin 6,1 %:lla ja hyperparatyreoosia havaittiin 2,9 %:lla Balversa-hoitoa saaneista potilaista (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Hypofosfatemia

Erdafitinibi voi aiheuttaa hypofosfatemiaa. Hypofosfatemia ilmaantui 5,6 %:lle potilaista. Hypofosfatemiareaktiot olivat 1,0 %:lla potilaista 3.–4. asteen tapahtumia. 3. asteen reaktion ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 140 päivää. Yksikään tapahtumista ei ollut vakava eikä johtanut hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen. Hoito keskeytettiin 0,2 %:lla potilaista.

Poikkeavuudet laboratoriokoetuloksissa

Poikkeavuuksia laboratoriokoetuloksissa (muuta kuin hyperfosfatemia, joka kuvataan erikseen), ilmaantui 53,4 %:lle potilaista. Yleisimmin raportoidut laboratoriokoetulosten poikkeavuudet olivat anemia (28,2 % [135 potilasta]; sen ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 44 päivää, ja 38,5 % [52/135] tapahtumista korjautui), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (21,7 % [104 potilasta]; sen ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 41 päivää, ja 75 % [78/104] tapahtumista korjautui), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (18 % [86 potilasta]; sen ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 37 päivää, ja 73,3 % [63/86] tapahtumista korjautui), suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (14,2 % [68 potilasta]; sen ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 57 päivää, ja 44,1 % [30/68] tapahtumista korjautui) ja hyponatremia (13,4 % [64 potilasta]; sen ilmenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 55 päivää, ja 51,6 % [33/64] tapahtumista korjautui).

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista (< 18-vuotiaat), jotka ovat saaneet erdafitinibiä kliinisissä tutkimuksissa hyväksytystä käyttöaiheesta poiketen ja myyntiluvasta poikkeavalla tavalla (off label -käyttö) myyntiluvan myöntämisen jälkeen, on saatu ilmoituksia kasvun kiihtymisestä ja reisiluun pään epifyseolyyysistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Balversa-yliannokseen ei tunneta spesifistä vasta-ainetta. Yliannoksen yhteydessä lopeta Balversa-hoito ja ryhdy yleisiin tukitoimenpiteisiin, kunnes kliininen toksisuus on vähentynyt tai hävinnyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinikinaasin estäjät. ATC-koodi: L01EN01

Vaikutusmekanismi

Erdafitinibi on fibroblastikasvutekijäreseptorin (FGFR) tyrosiinikinaasin yleisestäjä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Seerumin fosfaattipitoisuus

Erdafitinibi suurentaa seerumin fosfaattipitoisuutta, mikä on FGFR:n estymisestä aiheutuva vaikutus (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kliininen teho

Balversa-valmisteen tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetun, avoimen, BLC3001-monikeskustutkimuksen kohortissa 1, jossa verrattiin kokonaiselossaoloa erdafitinibin ja solunsalpaajahoidon (dosetakseli tai vinfluniini) välillä potilailla, joilla oli pitkälle edennyt (leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut) uroteelikarsinoma, jossa oli tietynlaisia FGFR-muutoksia, kun potilaiden syöpä oli edennyt yhden tai kahden aiemman hoidon jälkeen, joista vähintään toinen sisälsi jonkin PD-1-reseptorin (PD-1) tai PD-1-ligandin (PD-L1) estäjän, jota käytetään paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen taudin hoitoon. Jos potilas oli saanut solunsalpaajahoidon neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona tai immuno-onkologista hoitoa ja sairauden oli todettu edenneen 12 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta, hänen katsottiin saaneen systeemistä hoitoa metastasoituneeseen sairauteen. Potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva sydän- ja verisuonitauti edeltävien 3 kuukauden aikana tai 2. asteen tai vaikeampiasteinen (≥ 481 ms) QTc-ajan pidentymä ja haavojen paraneminen oli heikentynyt, ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimukseen ei myöskään otettu mukaan potilaita, joilla oli minkä tahansa vaikeusasteen sentraalinen seroosi korioretinopatia tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma. Pääasialliset tehotiedot perustuvat 266 potilaaseen, jotka olivat saaneet aiemmin PD-(L)1:n estäjähoitoa ja jotka oli satunnaistettu saamaan erdafitinibiä (8 mg, jota suurennettiin yksilöllisesti titraamalla 9 mg:aan, jos seerumin fosfaattipitoisuus oli $< 9,0$ mg/dl ($< 2,91$ mmol/l) eikä lääkkeeseen liittyvää toksisuutta todettu) tai solunsalpaajahoidon (75 mg/m² dosetakselia 3 viikon välein tai 320 mg/m² vinfluniinia 3 viikon välein).

Tutkimukseen mukaan soveltuneilla potilailla piti olla vähintään yksi seuraavista FGFR-fuusioista: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1. Vaihtoehtoisesti heillä piti olla yksi seuraavista FGFR3-geenimutaatioista: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekulaarinen soveltuvuus selvitettiin keskitettyjen (74,6 %) tai paikallisten (25,4 %) FGFR-tulosten perusteella. Kasvainnäytteistä tutkittiin keskuslaboratoriossa FGFR-geenimuutokset käyttämällä Qiagen Therascreen FGFR RGQ -RT-PCR-testikittiä. Aiemmat paikalliset testit kasvain- tai verinäytteistä perustuivat paikalliseen uuden sukupolven sekvensointimenetelmään (NGS). Paikallisen määrittelyn perusteella mukaan otetussa pienessä potilasjoukossa, josta oli kasvainnäytteet saatavissa varmistusmäärittystä varten, 75,6 %:lla tuloksen havaittiin vastanneen keskitettyä määrittystä. Tutkimuskohortin potilaista 99,2 %:lla oli FGFR-geenimuutoksia (2 potilaalla ei ollut FGFR-muutoksia; 80,8 %:lla potilaista oli FGFR3-mutaatioita, 16,5 %:lla potilaista oli FGFR3-fuusioita ja 1,9 %:lla potilaista oli sekä FGFR3-mutaatioita että -fuusioita). Tässä tutkimuskohortissa yhdelläkään potilaalla ei havaittu FGFR2-muutoksia. Kasvaimessa, jossa katsottiin olevan altistavia FGFR3-geenimuutoksia, oli vähintään yksi seuraavista FGFR-fuusioista: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 tai vaihtoehtoisesti yksi seuraavista FGFR3-geenimutaatioista: R248C, S249C, G370C, Y373C. Kaikilla tutkimuskohortin potilailla, joilla oli FGFR-muutoksia, oli vähintään yksi FGFR3-muutos. Vallitsevin (46,6 %) muutos oli FGFR3-S249C ja sen jälkeen vallitsevimpia olivat FGFR3-Y373C (16,9 %) ja FGFR3-TACC3-fuusio (9,8 %).

Demografiset tiedot olivat tasapainossa erdafitinibiä ja solunsalpaajahoidon saaneiden ryhmien välillä. Iän mediaani tutkimuksen täydellisen seulonnan ajankohtana oli 67 vuotta (vaihteluväli: 32–86 vuotta). Valtaosa potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia: 19,9 % oli 65–69-vuotiaita, 19,9 % oli 70–74-vuotiaita ja 21,1 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Valtaosa potilaista oli miehiä (71,4 %), valkoihoisia (54,1 %) ja eurooppalaisia (60,9 %).

Kaikilla potilailla oli transitiesellulaarinen karsinoma, ja pienellä osalla (5,3 %) potilaista oli histologisten muunnosten vähäisempiä komponentteja (kaikkiaan < 50 %:lla). Kasvaimen ensisijainen sijaintipaikka oli ylemmät virtsatiet 33,5 %:lla potilaista ja alemmat virtsatiet 66,5 %:lla potilaista. Potilaiden lähtötilanteen ECOG-pisteet olivat 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) tai 2 (9,4 %).

Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä syöpähoitolinjaa, johon piti kuulua jokin PD-(L)-1:n estäjä. Yleisimmin saatuja PD-(L)-1:n estäjähoitoja olivat pembrolitsumabi (35,3 %), avelumabi (22,2 %) ja atetsolitsumabi (19,5 %). Aiempaa solunsalpaajahoitoa ei edellytetty, mutta valtaosa potilaista (89,1 %) oli saanut aiemmin vähintään yhden hoitolinjan solunsalpaajaa. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (89,7 % erdafitinibiryhmässä, 85,4 % solunsalpaajaryhmässä); yleisimmin sisplatiinia (55,9 % erdafitinibiryhmässä, 45,4 % solunsalpaajaryhmässä) ja sen jälkeen yleisimmin karboplatiinia (27,2 % erdafitinibiryhmässä, 31,5 % solunsalpaajaryhmässä).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (*Overall Survival*, OS). Tutkijat arvioivat radiologista vastetta RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Versio 1.1) -kriteerien mukaisesti, kunnes sairaus eteni, ilmaantui sietämätöntä toksisuutta, suostumus peruttiin, tutkija päätti lopettaa hoidon tai tutkimus päättyi sen mukaan, mikä näistä toteutui ensimmäisenä. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika (*Progression-Free Survival*, PFS), objektiivinen vasteluku (*Objective Response Rate*, ORR) ja vasteen kesto.

Erdafitinibihoitoon osoitettiin pidentävän erdafitinibihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloa tilastollisesti merkitsevästi solunsalpaajahoitoon verrattuna (kokonaiselossaolon mediaani 12,1 vs 7,8 kuukautta) (ks. taulukko 7).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista on taulukossa 7.

Taulukko 7. Tehoa koskevat tulokset BLC3001-tutkimuksen kohortissa 1

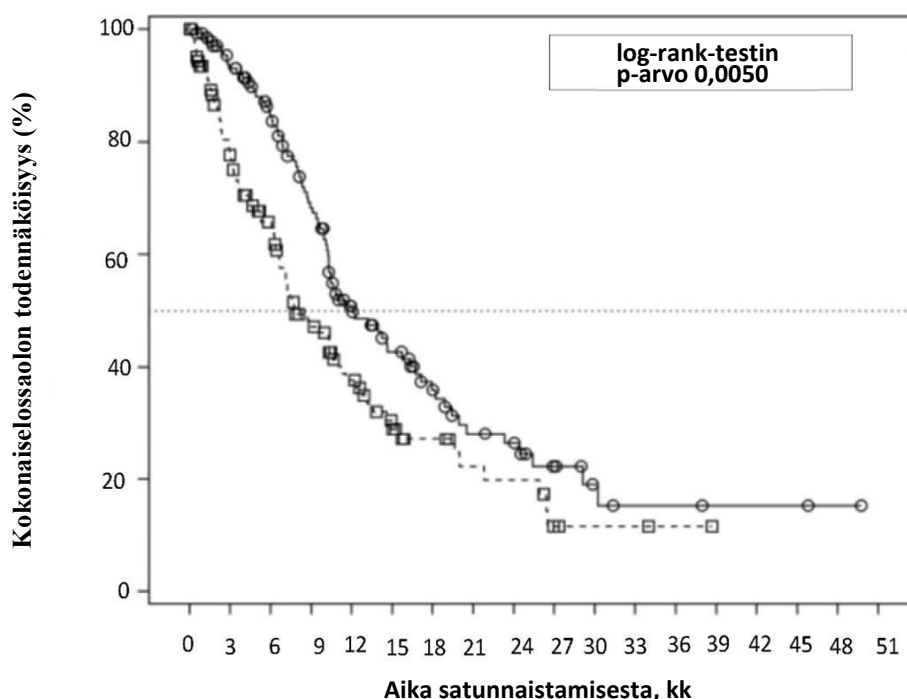
	Erdafitinibi (n = 136)	Solunsalpaajahoito (n = 130)
Kokonaiselossaolo (OS)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	12,06 (10,28–16,36)	7,79 (6,54–11,07)
Riskitiheyksien suhde (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (95 %:n luottamusväli)	0,64 (0,44–0,93) ^a	
p-arvo	0,0050	
Etenemättömyysaika (PFS)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	5,55 (4,40–5,65)	2,73 (1,81–3,68)
Riskitiheyksien suhde (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (95 %:n luottamusväli)	0,58 (0,41–0,82) ^a	
p-arvo	0,0002	
Objektiivinen vasteluku (ORR), vahvistettu		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Vasteen kesto, tutkijan arvioima, vahvistettu		
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	5,55 (4,17–8,31)	5,75 (4,86–7,16)

Kaikki raportoidut p-arvot ovat kaksisuuntaisia.

^a Toistetut luottamusvälit ilmoitettu.

Näiden kahden hoitoryhmän kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin käyrä on kuvassa 1.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin kuvaaja – osittamaton analyysi (BLC3001-tutkimuksen kohortti 1)



Riskinalaisia tutkittavia

Erdafitinibi	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Solunsalpaajahoito	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0
	—○— Erdafitinibi ---□--- Solunsalpaajahoito																	

lääkkäät potilaat

Kliinisessä Balversa-tutkimuksessa 60,9 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita (39,8 % oli 65–< 75-vuotiaita ja 21,1 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita). Tehossa ei yleisesti ottaen havaittu eroa iäkkäiden ja nuorempien aikuisten potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset erdafitinibin käytöstä uroteelikarsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdista 4.2 ja 4.8 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kerta-annosten ja toistuvan kerran päivässä annon jälkeen erdafitinibialtistus (suurin plasmassa havaittava pitoisuus [$C_{\max}$] ja pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala [AUC]) suurenevät koko 0,5–12 mg:n annosvälillä suhteessa annokseen. Vakaa tila saavutettiin kerran päivässä annon yhteydessä 2 viikon jälkeen, ja syöpäpotilailla keskimääräinen kertymissuhde oli 4-kertainen. Annettaessa suositeltua aloitusannosta 8 mg kerran päivässä syöpäpotilaiden keskimääräinen (variaatiokerroin [CV%]) erdafitinibin vakaan tilan $C_{\max}$ -arvo oli 1 399 ng/ml (50,8 %), AUC_{τ} -arvo oli 29 268 ng·h/ml (59,9 %) ja plasmassa havaittu pienin pitoisuus ($C_{\min}$) oli 936 ng/ml (64,9 %). Plasman erdafitinibipitoisuuden päivittäiset vaihtelut olivat pieniä, sillä kerran päivässä antamisen yhteydessä keskimääräinen (CV%) huippupitoisuuden ja pienimmän pitoisuuden välinen suhde vakaassa tilassa oli 1,47 (23 %).

Imeytyminen

Suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuuden ($t_{\max}$) plasmassa saavuttamiseen terveillä vapaaehtoisilla kuluneen ajan mediaani oli 2,5 tuntia (vaihteluväli: 2–6 tuntia), ja oraalinen imeytyminen oli lähes täydellistä.

Ruoan vaikutus

Annettaessa erdafitinibiä terveille vapaaehtoisille paastotilassa ja runsasrasvaisen aterian yhteydessä $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa ei tapahtunut kliinisesti oleellisia muutoksia. Otettaessa erdafitinibi runsasrasvaisen aterian yhteydessä keskimääräinen AUC $_{\infty}$ -arvo pieneni 6 % ja $C_{\max}$ -arvo pieneni 14 %. Ruokailun yhteydessä ottaminen pidensi huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan ($t_{\max}$) mediaania noin 1,5 tuntia (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Erdafitinibin keskimääräinen laskennallinen jakautumistilavuus syöpäpotilailla oli 0,41 l/kg. Erdafitinibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin 99,7-prosenttisesti, lähinnä happamaan α 1-glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Metabolia on erdafitinibin pääasiallinen eliminaatioreitti. Erdafitinibi metaboloituu ihmisellä pääasiassa CYP2C9:n ja CYP3A4:n välityksellä, jolloin muodostuu pääasiallinen O-demetyloitunut metaboliitti. CYP2C9:n osuudeksi erdafitinibin kokonaispuhdistumassa arvioidaan 39 % ja CYP3A4:n osuudeksi 20 %. Pääasiallinen lääkkeeseen liittyvä fraktio plasmassa oli muuttumaton erdafitinibi eikä kiertäviä metaboliitteja todettu.

Eliminaatio

Erdafitinibin laskennallisen kokonaispuhdistuman (CL/F) keskiarvo syöpäpotilailla oli 0,362 l/h. Erdafitinibin efektiivisen puoliintumisajan keskiarvo syöpäpotilailla oli 58,9 tuntia.

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn [^{14}C]-erdafitinibikerta-annoksen jälkeen 16 päivän kuluessa 69 % annoksesta havaittiin ulosteessa (14–21 % muuttumattomana erdafitinibinä) ja 19 % havaittiin virtsassa (13 % muuttumattomana erdafitinibinä).

Erityispopulasryhmät

Erdafitinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (21–92 vuotta), sukupuolen, etnisen taustan (valkoihoinen, latinalaisamerikkalainen tai aasialainen), painon (36–166 kg), lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan ja lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan perusteella.

Pediatriset potilaat

Erdafitinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Erdafitinibin farmakokinetiikassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella kliinisesti merkittäviä eroja sellaisten tutkittavien välillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta (absoluuttinen GFR-MDRD [ruokavalioon liittyvä absoluuttisen glomerulusten suodatusnopeuden muutos munuaissairauden yhteydessä] ≥ 90 ml/min), lievä (absoluuttinen GFR-MDRD 60–89 ml/min) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (absoluuttinen GFR-MDRD 30–59 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (absoluuttinen GFR-MDRD alle 30 ml/min) tai dialyysihoitoa vaativaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tutkittavista ei ole tietoja farmakokineettisten tietojen vähyyden vuoksi ($n = 7$, 0,8 %).

Maksan vajaatoiminta

Erdafitinibin farmakokinetiikkaa selvitettiin tutkittavilla, joilla oli ennestään lievä (Child–Pugh-luokka A; $n = 8$) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B; $n = 8$) maksan vajaatoiminta, sekä terveillä verrokeilla, joiden maksan toiminta oli normaali ($n = 8$). AUC $_{\infty}$ -kokonaisarvo oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 61 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. $C_{\max}$ -kokonaisarvo oli lievää maksan vajaatoimintaa

sairastavilla 83 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 74 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Vapaan lääkeaineen AUC_{∞} -arvo oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 95 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 88 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Vapaan lääkeaineen C_{max} -arvo oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 96 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 105 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Erdafitinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja niiden tutkittavien välillä, joilla oli lievä (Child–Pugh A) tai keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta tai joilla maksan toiminta oli normaali. Erdafitinibin farmakokinetiikkaa tutkittavilla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei tunneta tietojen vähyden vuoksi.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

P-gp:n estäjien vaikutus erdafitinibiin

Erdafitinibi on P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjät eivät oletettavasti vaikuta kliinisesti oleellisesti erdafitinibin farmakokinetiikkaan.

Mahan happamuutta vähentävien lääkeaineiden vaikutus erdafitinibiin

Erdafitinibin liukoisuus on riittävä pH-arvoilla 1–7,4. Mahan happamuutta vähentävät lääkeaineet (esim. antasidit, H_2 :n estäjät tai protonipumpun estäjät) eivät oletettavasti vaikuta erdafitinibin biologiseen hyötyosuuteen.

Sevelameerin vaikutus erdafitinibiin

Sevelameeria käyttävillä potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja erdafitinibin farmakokinetiikassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Toistuvasta erdafitinibialtistuksesta aiheutuneet pääasialliset toksikologiset havainnot liittyivät sekä rotilla että koirilla erdafitinibin farmakologiseen aktiivisuuteen palautumattomana FGFR:n estäjänä. Niitä olivat mm. plasman suurentunut epäorgaanisen fosforin ja kalsiumin pitoisuus, eri elinten ja kudosten ektooppinen mineralisaatio, sekä luusto-/rustoleesi-erdafitinibialtistuksilla, jotka olivat suositellusta kliinisestä annoksesta ihmiselle aiheutuvaa altistusta pienemmät. Rotilla havaittiin sarveiskalvon atrofiaa (sarveiskalvon epiteelin ohenemista), ja rotilla ja koirilla havaittiin kyynelrauhasten atrofiaa, turkin ja kynsien muutoksia sekä hammasmuutoksia kolmen kuukauden hoidon jälkeen. Rotilla ja koirilla havaittiin fosfaattihomöostaasin häiriöitä altistuksilla, jotka olivat kaikkien tutkittujen annosten yhteydessä ihmisen altistusta pienempiä.

Rottien ja koirien pehmytkudosten mineralisaatio (lukuun ottamatta koiran aortan mineralisaatiota) ja kondroididysplasia sekä rottien nisärauhasdysplasia olivat korjautuneet osittain tai täysin 4 viikon hoidottoman jakson lopussa.

Erdafitinibin ominaisuuksiin kuuluu ihmisen *ether-à-go-go-related* -geenin (*human ether-à-go-go-related gene*, hERG) salpaaminen, joka edistää alttiutta sydämen rytmihäiriölle. Tämä ilmeni pitkittyneenä repolarisaationa (korjattu QT-aika), kun nukutetuille koirille ja marsuille oli annettu valmistetta laskimoon ja tajuissaan oleville koirille oli annettu valmistetta suun kautta. Vaikutukseton annostaso tarkoittaa turvallisuusmarginaalia 2,4 suhteessa 9 mg:n annoksesta kerran päivässä aiheutuvaan kliiniseen vakaan tilan huippupitoisuuteen plasmassa (C_{max} , u).

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Erdafitinibin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkäkestoisia eläinkokeita. Erdafitinibiä ei katsottu genotoksiseksi hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisessa tavanomaisessa genotoksisuusmäärityspaneelissa.

Lisääntymistoksikologia

Erdafitinibi oli rotilla teratogeeninen ja alkiotoksinen altistuksilla, jotka olivat ihmiselle aiheutuvaa altistusta pienempiä. Sikiötoksisuudelle tyypillistä olivat etu-/takajalkojen viat sekä epämuodostumat joissakin suurissa verisuonissa, kuten aortassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Hedelmällisyys

Erdafitinibillä ei ole tehty varsinaisia hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. Kolme kuukautta kestäneessä yleistä toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa erdafitinibilla todettiin kuitenkin vaikutuksia rottanaaraiden lisääntymiselimiin (keltarauhasen nekroosi) altistuksella, joka vastasi suunnilleen suurinta suositeltua annosta 9 mg kerran päivässä saaneilla potilailla todettua AUC-arvoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiäidin

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste (Opadry amb II)

Glyserolimonokaprylokapraatti, tyyppi I

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Natriumlauryylisulfaatti

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiäidin

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste (Opadry amb II)

Glyserolimonokaprylokapraatti, tyyppi I

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Natriumlauryylisulfaatti

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiäidin

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste (Opadry amb II)
Glyserolimonokaprylokapraatti, tyyppi I
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Natriumlauryylisulfaatti
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Purkit
4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Purkki
HDPE (suuritiheyspolyeteeni) -purkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja induktiosinettitiiviste.
Yksi kartonkikotelo sisältää yhden purkin, jossa on 28, 56 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

3 mg:n tabletit:

- Yksi 56 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 56 tablettia sisältävän purkin.
- Yksi 84 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 84 tablettia sisältävän purkin.

4 mg:n tabletit:

- Yksi 28 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 28 tablettia sisältävän purkin.
- Yksi 56 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 56 tablettia sisältävän purkin.

5 mg:n tabletit:

- Yksi 28 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 28 tablettia sisältävän purkin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1841/003

EU/1/24/1841/004

EU/1/24/1841/008

EU/1/24/1841/009

EU/1/24/1841/011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO 3 mg (PURKKI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg erdafitinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Niele tabletti kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävitä käyttämätön lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1841/003 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/24/1841/004 84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

balversa 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI 3 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 3 mg erdafitinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

84 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Niele tabletti kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO 4 mg (PURKKI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg erdafitinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Niele tabletti kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävitä käyttämätön lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1841/008 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/24/1841/009 56 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

balversa 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI 4 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg erdafitinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 tablettia

56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Niele tabletti kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO 5 mg (PURKKI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg erdafitinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Niele tabletti kokonaisena.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

Hävitä käyttämätön lääke paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1841/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

balversa 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI 5 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg erdafitinibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta. Niele tabletti kokonaisena.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1841/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
erdafitinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Balversa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Balversa-valmistetta
3. Miten Balversa-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Balversa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Balversa on ja mihin sitä käytetään

Balversa on syöpälääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on erdafitinibi. Se kuuluu lääkeryhmään, jonka nimi on tyrosiinikinaasin estäjät.

Balversa-valmistetta käytetään aikuisille uroteelikarsinooman (virtsarakko- ja virtsatiesyövän) hoitoon, kun syöpä on paikallisesti edennyt (levinnyt lähikudoksiin) ja on leikkaukseen soveltumaton (eli sitä ei voida poistaa leikkauksella) tai on metastasoitunut (eli levinnyt muualle elimistöön).

Sitä käytetään, kun syöpään liittyy

- fibroblastikasvutekijäreseptori 3 (*FGFR3*) -geenin muutoksia ja
- kun syöpä on pahentunut hoidon jälkeen, jota kutsutaan immuno-onkologiseksi hoidoksi.

Balversa-valmistetta käytetään vain, jos syöpäsoluissa on *FGFR3*-geenin muutoksia. Lääkäri tutkii ennen hoidon aloittamista, onko sinulla tällaisia *FGFR3*-geenin muutoksia varmistaakseen, että tämä lääke sopii sinulle.

Balversa-valmisteen vaikuttava aine erdafitinibi toimii estämällä elimistössä FGFR-tyrosiinikinaasinimisten valkuaisaineiden (proteiinien) toimintaa. Se auttaa hidastamaan tai pysäyttämään sellaisten syöpäsolujen kasvun, joissa on *FGFR3*-geenin muutoksista aiheutuneita poikkeavia FGFR3-reseptoreita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Balversa-valmistetta

Älä ota Balversa-valmistetta

- jos olet allerginen erdafitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Balversa-valmistetta

- jos sinulla on suurentunut veren fosfaattipitoisuus
- jos sinulla on näkökykyyn tai silmiin liittyviä sairauksia
- jos olet raskaana
- jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi.

Silmien (näkökyvyn) sairaudet

Balversa lisää sentraalisen seroosin korioretinopatian riskiä (sentraalinen seroosi korioretinopatia on sairaus, jossa makulaan eli silmän takaosassa sijaitsevan verkkokalvon keskiosaan kertyy nestettä, jolloin makula irtaoo; tästä aiheutuu näön sumentumista ja vääristymistä). Sentraalisen seroosin korioretinopatian riski on tavanomaista suurempi vähintään 65-vuotiailla henkilöillä.

- Sinulle tehdään ennen Balversa-hoidon aloittamista laaja silmätutkimus, johon kuuluvat näkökyvyn, verkkokalvon ja silmän rakenteen tutkimus.
- Lääkäri seuraa silmiäsi tarkoin tekemällä silmätutkimuksia ensimmäisten neljän hoitokuukauden aikana kuukausittain ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein.
- Jos sinulle ilmaantuu näkökyvyn poikkeavuuteen liittyviä oireita, lääkäri tekee silmätutkimuksen kiireellisesti.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on sentraalisen seroosin korioretinopatian oireita, kuten näön sumenemista tai heikentynyt ääreisnäkö, tumma kohta keskeisen näön alueella, vääristynyt keskeinen näkö, jolloin viivat näyttävät vinoilta tai kaarevilta, esineet näyttävät todellista pienemmiltä tai kaukaisemmilta, värit vaikuttavat haalistuneilta, näkökentässä liikkuu lasiaiskellujia tai pilkkuja, valonvälähdyksiä tai tuntemus verhon läpi katsomiselta. Ks. myös Tärkeimmät haittavaikutukset kohdassa 4.
- Jos sinulle ilmaantuu sentraalinen seroosi korioretinopatia Balversa-hoidon aikana, lääkäri saattaa keskeyttää hoitosi tilapäisesti. Lääkäri lopettaa hoitosi kokonaan, jos oireet eivät häviä 4 viikon kuluessa tai jos oireet ovat hyvin vaikeaa-asteisia.

Sinun pitää käyttää Balversa-hoidon aikana säännöllisesti silmätippoja tai -geelejä kuivien silmien estohoitoon ja hoitoon.

Suuri veren fosfaattipitoisuus (hyperfosfatemia)

Balversa voi suurentaa veren fosfaattipitoisuutta (hyperfosfatemia). Tämä on Balversa-valmisteen tunnettu haittavaikutus, joka ilmenee tavallisesti muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Siitä voi aiheutua mineraalien, kuten kalsiumin, kertymistä pehmytkudoksiin, ihon kalsinoosia (kalsiumin kertymistä ihoon, mistä aiheutuu kovia paukamia tai kyhmyjä) ja ei-ureemista kalsinoosia (harvinainen ihosairaus, josta aiheutuu kivuliaita haavaumia ihoon, koska verisuoniin kertyy kalsiumia).

- Lääkäri seuraa veren fosfaattipitoisuutta hoidon aikana. Lääkäri saattaa kehottaa sinua rajoittamaan runsaasti fosfaattia sisältävien ruoka-aineiden saantia ja välttämään muiden sellaisten lääkkeiden käyttöä, jotka voivat suurentaa fosfaattipitoisuutta.
- D-vitamiinilisiä ei suositella Balversa-hoidon aikana, sillä ne voivat myös osaltaan vaikuttaa suuriin fosfaatti- ja kalsiumpitoisuuksiin.
- Jos veren fosfaattipitoisuus suurenee liikaa, lääkäri voi ehdottaa lääkitystä pitoisuuden saamiseksi hallintaan.
- Jos veren fosfaattipitoisuus nousee korkeaksi, lääkärin voi olla tarpeen muuttaa Balversa-annosta tai lopettaa hoitosi kokonaan.

- Kerro välittömästi terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita, jotka voivat olla merkki hyperfosfatemistiä:
 - kivuliaita ihovaurioita
 - lihaskramppeja
 - tunnottomuutta tai
 - kihelmöintiä suun ympärillä.

Ihohaitat

Sinulle voi ilmaantua Balversa-hoidon aikana kutinaa, kuiva iho tai ihon punoitusta, turvotusta, kesimistä tai aristusta lähinnä käsiin tai jalkateriin (käsi-jalkaoireyhtymä). Sinun pitää tarkkailla ihoasi ja välttää tarpeetonta altistumista auringonvalolle sekä liiallista saippuan käyttöä ja kylpemistä. Sinun pitää käyttää säännöllisesti ihoa kosteuttavia voiteita ja välttää hajustettuja tuotteita.

Valoherkkyys

Balversa-hoidon aikana voit herkistyä auringonvalolle, mistä voi aiheutua ihovaurio. Sinun pitää olla varovainen ja käyttää varotoimia ollessasi ulkona auringossa. Varotoimia voivat olla mm. ihon peittävän vaatetuksen ja aurinkovoiteen käyttäminen haitalliselta auringonsäteilyltä suojautumiseksi.

Kynsihaitat

Balversa-hoidon aikana kyntesi voivat irrota kynsimarrosta, kynsiä ympäröivä iho voi tulehtua tai kynsien väri voi muuttua. Sinun pitää tarkkailla kynsiäsi infektion oireiden havaitsemiseksi sekä käyttää ehkäiseviä kynsihoitoja, kuten noudattaa hyvää hygieniää sekä käyttää itsehoitoon saatavaa kynsienvahvistajaa.

Limakalvohaitat

Sinulle voi ilmetä Balversa-hoidon aikana suun kuivumista ja suun haavaumia. Noudata hyvää suuhygieniää ja vältä mausteisia ja happamia ruokia Balversa-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille, koska Balversa-hoidosta on vain vähän kokemusta tässä ikäryhmässä. Katso lisätietoja kohdasta 4.

Muut lääkevalmisteet ja Balversa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Balversa-valmisteen ottaminen tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa voi muuttaa Balversa-valmisteen vaikutuksia ja aiheuttaa haittavaikutuksia.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää Balversa-valmisteen tehoa vähentämällä Balversa-valmisteen määrää veressä:

- karbamatsepiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin hoitoon)
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- mäkikuisma (käytetään masennuksen hoitoon).

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Balversa-hoitoon liittyvien haittavaikutusten riskiä lisäämällä Balversa-valmisteen määrää veressä:

- flukonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- itrakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- ketokonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- posakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- vorikonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- mikonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- seritinibi (käytetään keuhkosyövän hoitoon)
- klaritromysiini (käytetään infektioiden hoitoon)
- telitromysiini (käytetään infektioiden hoitoon)
- elvitegraviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)

- ritonaviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- paritapreviiri (käytetään hepatiitin hoitoon)
- sakinaviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- nefatsodoni (käytetään masennuksen hoitoon)
- nelfinaviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- tipranaviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- lopinaviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- amiodaroni (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- piperiini (käytetään ravintolisänä).

Balversa voi lisätä joihinkin muihin lääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä lisäämällä tällaisten lääkkeiden määrää veressä. Tällaisia ovat mm.

- midatsolaami (käytetään kouristuskohatausten hoitoon)
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet
- kolkisiini (käytetään kihdin hoitoon)
- digoksiini (käytetään tiettyjen sydämen rytmihäiriöiden tai sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- dabigatraani (käytetään verenohennukseen)
- apiksabaani (käytetään verenohennukseen).

Balversa ruuan kanssa

Balversa-valmistetta ei saa ottaa greippihedelmän tai pomeranssin kanssa. Tämä tarkoittaa näiden syömistä, mehuna juomista tai näitä mahdollisesti sisältävien ravintolisien ottamista, sillä se voi lisätä Balversa-valmisteen määrää veressä.

Raskaus, ehkäisy ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa **ennen** tämän lääkkeen käyttöä.

Tietoa naisille

- Raskaus
 - Balversa voi vahingoittaa sikiötä.
 - Et saa käyttää Balversa-valmistetta raskauden aikana, ellei lääkäri ole toisin kehottanut.
 - Et saa tulla raskaaksi Balversa-hoidon aikana etkä 1 kuukauteen viimeisen Balversa-annoksen jälkeen.
 - Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi.
- Raskaustesti
 - Lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Balversa-hoidon aloittamista.
- Ehkäisy
 - Balversa saattaa heikentää joidenkin ehkäisymenetelmien tehoa. Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä Balversa-hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä Balversa-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan hoidon jälkeen.
- Imetys
 - Et saa imettää Balversa-hoidon aikana etkä 1 kuukauteen viimeisen Balversa-annoksen jälkeen.

Tiedot miehille

Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä (kondomia) Balversa-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lisäksi et saa luovuttaa siemennestettä etkä antaa sitä talletettavaksi hoidon aikana ja 1 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Balversa-valmistetta ottaneilla potilailla on raportoitu silmäsairauksia. Jos sinulle ilmaantuu näkökykyyn liittyviä vaikutuksia, älä aja moottoriajoneuvoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin näkökyky on palautunut normaaliksi.

Balversa sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Balversa-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan?

Lääkäri määrittää annoksesi sekä sen, miten usein lääkettä pitää ottaa.

- Suositeltu Balversa-aloitusannos on 8 mg suun kautta kerran päivässä.
 - Tämän annoksen saamiseksi sinun voi olla tarpeen ottaa yksi 5 mg:n tabletti ja yksi 3 mg:n tabletti tai kaksi 4 mg:n tablettia.

Kun olet ottanut Balversa-tabletteja noin 2 viikkoa, lääkäri ottaa verikokeen tarkistaakseen veresi fosfaattipitoisuuden.

- Tämän verikokeen tuloksen perusteella sekä sen perusteella, onko sinulle ilmaantunut haittavaikutuksia, lääkäri saattaa suurentaa annoksesi 9 mg:aan päivässä.

Lääkäri saattaa myös päättää pienentää annosta, jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia, kuten haavaumia suussa, punoitusta, turvotusta, kesimistä tai aristusta lähinnä käsissä tai jalkaterissä, kynsien irtoamista kynsimarrosta tai korkeita veren fosfaattipitoisuuksia.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele Balversa-tabletit kokonaisina.
- Voit ottaa tämän lääkkeen ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.
- Pyri ottamaan tämä lääke aina samaan aikaan päivästä. Näin sinun on helpompi muistaa lääkkeen ottaminen.
- Jos oksennat, älä ota uutta tablettia. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos otat enemmän Balversa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa Balversa-valmistetta, soita välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan päivystykseen.

Jos unohdat ottaa Balversa-valmistetta

- Jos annos jää ottamatta, ota se mahdollisimman pian samana päivänä. Ota seuraavana päivänä tavanomainen Balversa-annos.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Balversa-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeimmät haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jäljempänä mainittuja vakavia haittavaikutuksia:

Sentraalinen seroosi korioretinopatia (**hyvin yleinen**: voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

Seuraavat oireet voivat olla merkki sentraalisesta seroosista korioretinopatiasta:

- näkökyvyn sumeneminen tai heikentynyt perifeerinen näkö (eli ääreisnäkö)
- tumma kohta keskeisen näön alueella
- vääristynyt keskeinen näkö, jolloin viivat näyttävät vinoilta tai kaarevilta
- esineet näyttävät todellisuutta pienemmiltä tai kaukaisemmilta
- värit näyttävät haalistuneilta
- näkökentässä lasiaiskellujia tai pilkkuja, valonvälähdyksiä tai tuntemus verhon läpi katsomisesta.

Hyperfosfatemia (**hyvin yleinen**: voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

Seuraava oire voi olla merkki hyperfosfatemiasta:

- suuri veren fosfaattipitoisuus.

Kynsihaitat (**hyvin yleinen**: voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

Seuraavat oireet voivat olla merkki kynsihaitoista:

- kynsien irtoaminen kynsimarrosta (kynnen irtoaminen)
- kynsiä ympäröivän ihon tulehtuminen (kynnenvierustulehdus)
- kynsien epämuodostumat (kynsihäiriöt)
- kynsien värinmuutokset (kynsien värinmuutos).

Ihohaitat (**hyvin yleinen**: voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

Seuraavat oireet voivat olla merkki ihohaitoista:

- punoitus, turvotus, kesiminen tai aristus lähinnä käsissä tai jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä)
- hiustenlähtö (alopesia)
- kuiva iho.

Limakalvohaitat (**hyvin yleinen**: voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

Seuraavat oireet voivat olla merkki limakalvosairauksista:

- suun haavaumat (suutulehdus)
- suun kuivuminen.

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset edellä mainittuja sentraalisen seroosin korioretinopatian, hyperfosfatemian, kynsihaittojen-, ihohaittojen tai limakalvohaittojen oireita. Jos sinulla on silmien tai näkökyvyn häiriöitä, lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Balversa-hoidon tai lähettää sinut erikoislääkärin hoitoon.

Muut haittavaikutukset voivat ilmetä seuraavina esiintyvyyksinä:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä):

- ripuli
- heikentynyt ruokahalu
- makuaistin muutokset, jolloin ruoka maistuu metalliselta, happamalta tai kitkerältä (makuhäiriö)
- painon lasku
- ummetus
- pahoinvointi
- oksentelu
- mahakipu
- kuivat silmät
- heikotus ja voimakas väsymys
- pieni veren natriumpitoisuus (hyponatremia)
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (suurentunut kreatiniinipitoisuus)

- suurentunut alaniiniaminotransferaasi-nimisen maksaentsyymin pitoisuus veressä (suurentunut ALAT-arvo)
- suurentunut aspartaattiaminotransferaasi-nimisen maksaentsyymin pitoisuus veressä (suurentunut ASAT-arvo)
- veren punasolujen vähyys (anemia)
- nenäverenvuoto.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- kivuliaat kynnet
- harjanteet kynsissä tai kynsien murtuminen
- hyvin kuiva iho
- ihon halkeilu, paksuuntuminen tai hilseily
- ihon kutina tai kutiseva ihottuma (ekseema)
- ihon poikkeava kasvu tai ulkonäkö
- ihottuma
- silmien kuivuus tai tulehtuminen (sidekalvotulehdus)
- silmän haavaumat tai etuosan (sarveiskalvon) tulehdus
- silmän mykiön samentuneisuus (kaihi)
- punoittavat ja turvonneet silmäluomet
- silmien vetistäminen
- suuri veren kalsiumpitoisuus
- pieni veren fosfaattipitoisuus
- nenän kuivuus
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- äkillinen munuaisten toiminnan heikkeneminen
- suuri lisäkilpirauhashormonin pitoisuus (hyperparatyreoosi)
- munuaisten vajaatoiminta
- munuaisongelmat (munuaisten toiminnan häiriö)
- maksavaurio (maksasolujen hajoaminen)
- poikkeava maksan toiminta
- suuri veren bilirubiinipitoisuus.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- verenvuoto kynnen alla
- epämukavuuden tunne tai kipu kynnessä
- ihoreaktio
- ihon oheneminen
- kämmenten punoitus
- limakalvojen (kuten nenän, suun, silmien, emättimen) kuivuus
- kalsiumkertymät verisuonissa, mistä voi aiheutua veritulpia, ihon haavaumia ja vakavia infektioita.

Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia, ota yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Pediatrisilla potilailla (alle 18-vuotiailla) Balversa voi nopeuttaa pituuskasvua tai aiheuttaa lonkkanivelen epäsäännöllistä kasvua tai vaurioittaa sitä. Jos sinulla tai lapsellasi ilmenee kipua lonkassa tai polvessa taikka ontumista selittämättömästä syystä, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Balversa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Balversa sisältää

- Vaikuttava aine on erdafitinibi.
- Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää joko 3 mg tai 4 mg tai 5 mg erdafitinibiä.
- Muut aineet ovat:
 - Tablettiäidin: kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti (E572), mannitoli (E421), meglumiini ja mikrokiteinen selluloosa (E460).
 - Kalvopäällyste (Opadry amb II): glyserolimonokaprylokapraatti tyyppi I, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, natriumlauryylisulfaatti, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) (vain 4 mg:n ja 5 mg:n tableteissa), musta rautaoksidi (E172) (vain 5 mg:n tableteissa).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Balversa 3 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 3 ja vastakkaiselle puolelle EF.

Balversa 4 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 4 ja vastakkaiselle puolelle EF.

Balversa 5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 5 ja vastakkaiselle puolelle EF.

Balversa kalvopäällysteiset tabletit on pakattu turvakorkilla varustettuun purkkiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Purkki:

Tabletit on pakattu muovipurkkiin, jossa on turvasuljin. Yksi purkki sisältää 28, 56 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi kartonkikotelo sisältää yhden purkin.

3 mg:n tabletit:

- Yksi 56 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo: yksi 56 tablettia sisältävä purkki.
- Yksi 84 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo: yksi 84 tablettia sisältävä purkki.

4 mg:n tabletit:

- Yksi 28 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo: yksi 28 tablettia sisältävä purkki.
- Yksi 56 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo: yksi 56 tablettia sisältävä purkki.

5 mg:n tabletit:

- Yksi 28 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo: yksi 28 tablettia sisältävä purkki.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.