

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur
Balversa 4 mg filmuhúðaðar töflur
Balversa 5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af erdafitinibi.

Balversa 4 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af erdafitinibi.

Balversa 5 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af erdafitinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

3 mg töflur
Gul, hringlaga og tvíkúpt filmuhúðuð tafla, 7,6 mm í þvermál með „3“ ígreipt á annarri hliðinni og „EF“ á hinn hliðinni.

4 mg töflur
Appelsínugul, hringlaga og tvíkúpt filmuhúðuð tafla, 8,1 mm í þvermál með „4“ ígreipt á annarri hliðinni og „EF“ á hinn hliðinni.

5 mg töflur
Brún, hringlaga og tvíkúpt filmuhúðuð tafla, 8,6 mm í þvermál með „5“ ígreipt á annarri hliðinni og „EF“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Balversa er ætlað sem einlyfjameðferð við þvagfæraþekjukrabbameini (urothelial carcinoma) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum með FGFR3 næmar erfðabreytingar og sem hafa áður fengið a.m.k. eina tegund meðferðar með PD-1 eða PD-L1-hemli við óskurðtæku krabbameini eða við meinvörpum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinslækningum á að hefja meðferð með Balversa og hafa eftirlit með henni.

Áður en meðferð með Balversa er hafin þarf lækningarnir að hafa fengið staðfestingu á FGFR3 næmri erfðabreytingu (sjá kafla 5.1) sem er metin með til þess gerðu CE-merktu lækningartæki til *in vitro* greiningar. Ef CE-merkt lækningartæki til *in vitro* greiningar er ekki fyrir hendi skal nota annað gildað próf.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af Balversa til inntöku er 8 mg á sólarhring.

Þessum skammti á að viðhalda og gildi fosfats í sermi á að meta á bilinu 14 til 21 degi frá upphafi meðferðar. Auka má skammt í 9 mg einu sinni á sólarhring ef gildi fosfats í sermi er < 9,0 mg/dl (<2,91 mmól/l) og engar lyfjatengdar eitruverkanir koma fram. Ef gildi fosfats er 9,0 mg/dl eða hærra skal fylgja viðeigandi leiðbeiningum um skammtabreytingar í töflu 2. Eftir dag 21 á ekki að miða við gildi fosfats í sermi til að ákvarða aukningu skammts.

Við uppköst á einhverjum tímapunkti eftir töku Balversa, á að taka næsta skammt næsta dag.

Meðferðarlengd

Meðferð skal haldið áfram þar til versnun sjúkdóms eða óviðunandi eitrun kemur fram.

Gleymdur skammtur

Ef skammtur af Balversa gleymist má taka hann eins fljótt og hægt er. Halda skal áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun fyrir Balversa næsta dag. Ekki á að taka aukatöflur til að bæta upp skammt sem gleymist.

Skammtaminnkun og meðferð aukaverkana

Sjá töflur 1 til 5 fyrir áætlun um ráðlagða skammtaminnkun.

Tafla 1: Áætlun um skammtaminnkun með Balversa

Skammtur	Skammta-minnkun 1	Skammta-minnkun 2	Skammta-minnkun 3	Skammta-minnkun 4	Skammta-minnkun 5
9 mg → (t.d. þrjár 3 mg töflur)	8 mg (t.d. tvær 4 mg töflur)	6 mg (tvær 3 mg töflur)	5 mg (ein 5 mg tafla)	4 mg (ein 4 mg tafla)	Stöðvun
8 mg → (t.d. tvær 4 mg töflur)	6 mg (tvær 3 mg töflur)	5 mg (ein 5 mg tafla)	4 mg (ein 4 mg tafla)	Stöðvun	

Meðferð við blóðfosfathækkun

Blóðfosfathækkun er viðbúin, skammvinn lyfhrif með FGFR-hemlum (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1). Mæla á þéttni fosfats fyrir fyrsta skammt og svo mánaðarlega eftir það. Fylgja skal leiðbeiningum um skammtabreytingu í töflu 2 við hækkaða þéttni fosfats hjá sjúklingum sem fá meðferð með Balversa. Við viðvarandi hækkun á þéttni fosfats á að íhuga gjöf fosfatbindandi lyfs sem inniheldur ekki kalsíum (t.d. sevelamer karbónat) eftir þörfum (sjá töflu 2).

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar samkvæmt þéttni fosfats í sermi eftir skammtaaukningu með Balversa

Þéttni fosfats í sermi	Balversa meðferð
Ef þéttni fosfats er $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmól/l) skal takmarka skal inntöku fosfats við 600-800 mg/sólarhring.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmól/l)	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmól/l)	Meðferð með Balversa haldið áfram. Hefja inntöku fæðu sem bindur fosfat þar til gildi fosfats er < 7,00 mg/dl. Hefja á skammtaminnkun þegar viðvarandi gildi fosfats í sermi hefur verið $\geq 7,00$ mg/dl í 2 mánuði eða ef fram koma fleiri aukaverkanir eða rafvökvatruflanir sem tengjast langvarandi blóðfosfathækkun.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmól/l)	Hlé gert á meðferð með Balversa þar til gildi fosfats í sermi nær aftur < 7,00 mg/dl (vikulegt próf er ráðlagt). Hefja á inntöku fæðu sem bindur fosfat þar til gildi fosfats nær aftur < 7,00 mg/dl. Hefja meðferð aftur með sama skammti (sjá töflu 1). Hefja á skammtaminnkun þegar viðvarandi gildi fosfats í sermi hefur verið $\geq 9,00$ mg/dl í 1 mánuð eða ef fram koma fleiri aukaverkanir eða rafvökvatruflanir sem tengjast langvarandi blóðfosfathækkun.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmól/l)	Hlé gert á meðferð með Balversa þar til gildi fosfats í sermi nær aftur < 7,00 mg/dl (vikulegt próf er ráðlagt). Hefja meðferð aftur samkvæmt skammtaminnkun 1 (sjá töflu 1). Ef viðvarandi gildi fosfats í sermi er $\geq 10,00$ mg/dl í > 2 vikur á að stöðva meðferð með Balversa fyrir fullt og allt. Meðferð við einkennum eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.4).
Marktæk breyting á nýrnastarfsemi frá upphafi eða blóðkalsíumlækkun af stigi 3 vegna blóðfosfathækkunar.	Stöðva á meðferð með Balversa fyrir fullt og allt. Meðferð eins og við á klínískt.

Meðferð við augnkvillum

Stöðva á meðferð með Balversa eða breyta henni samkvæmt eiturverkunum tengdum erdafitiníbi eins og lýst er í töflu 3.

Tafla 3: Leiðbeiningar varðandi meðferð við augnkvillum við notkun Balversa

Alvarleikastig	Skammtur með Balversa
Stig 1 Einkennalaus eða væg einkenni; eingöngu klínísk athugun eða greining, eða óeðlileg próf með Amsler-korti.	Vísun í augnskoðun. Ef ekki er hægt að framkvæma augnskoðun innan 7 daga á að gera hlé á meðferð með Balversa þar til augnskoðun hefur farið fram. Ef augnskoðun gefur engar vísbendingar um eiturvekanir á augu, má halda meðferð með Balversa áfram með sama skammti. Ef augnskoðun leiðir í ljós glærubólgu eða breytingu á sjónhimnu (t.d. miðlægan vessandi sjónukvilla ^a), á að gera hlé á meðferð með Balversa þar til það gengur til baka. Ef það gengur til baka á 4 vikum samkvæmt augnskoðun má hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan. Þegar meðferð með Balversa er hafin á ný á að fylgjast með endurkomu einkenna á 1-2 vikna fresti í mánuð og eins og við á klínískt eftir það. Íhuga á skammtaaukningu ef engin endurkoma einkenna verður.
Stig 2 Miðlungs mikil einkenni; takmörkuð geta miðað við aldur til að framkvæma dagleg störf.	Gera á tafarlaust hlé á meðferð með Balversa og vísa í augnskoðun. Ef engar vísbendingar eru um eiturvekanir á augu skal hefja meðferð með erdafitiníbi á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan þegar einkenni eru gengin til baka. Ef einkenni ganga til baka (fullkomin hjöðnun eða stöðugleiki og engin einkenni) innan 4 vikna samkvæmt augnskoðun, má hefja meðferð með Balversa á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan. Þegar meðferð með Balversa er hafin á ný á að fylgjast með endurkomu einkenna á 1-2 vikna fresti í mánuð og eins og við á klínískt eftir það.
Stig 3 Veruleg eða læknisfræðilega marktæk en ekki bráð hætta fyrir sjónina; takmörkuð geta til að sjá um sig sjálf/-ur og framkvæma dagleg störf.	Gera á tafarlaust hlé á meðferð með Balversa og vísa í augnskoðun. Ef einkenni ganga til baka (fullkomin hjöðnun eða stöðugleiki og engin einkenni) innan 4 vikna, má hefja meðferð á ný með Balversa með skammti sem er tveimur skammtaþrepum fyrir neðan. Þegar meðferð með Balversa er hafin á ný á að fylgjast með endurkomu einkenna á 1-2 vikna fresti í mánuð og eins og við á klínískt eftir það. Íhuga á að stöðva meðferð með Balversa fyrir fullt og allt ef einkenni koma aftur fram.
Stig 4 Afleiðingar sem valda hættu fyrir sjónina; blindi (20/200 eða verra).	Stöðva á meðferð með Balversa fyrir fullt og allt. Fylgjast á með einkennum þar til fullkomin hjöðnun eða stöðugleiki hefur náðst.

^a Miðlægur vessandi sjónukvilli, sjá kafla 4.4***Breyting á nögglum, húð og slímhúð***

Komið hefur fram breyting á nögglum, húð og slímhúð við meðferð með Balversa. Stöðva á meðferð með Balversa eða breyta henni samkvæmt eiturvekunum tengdum erdafitiníbi, eins og lýst er í töflu 4.

Tafla 4: Ráðlagðar skammtabreytingar með Balversa vegna aukaverkana í nögglum, húð og slímhúð

Alvarleikastig aukaverkana	Balversa
<i>Neglur</i>	<i>Skammtur með Balversa</i>
Stig 1	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
Stig 2	Hlé gert á meðferð með Balversa með endurmati eftir 1-2 vikur. Ef aukaverkun kemur fram í fyrsta sinn og gengur til baka að stigi ≤ 1 eða nær upphafsgildi innan 2 vikna á að hefja meðferð á ný með sama skammti. Ef aukaverkun kemur fram aftur eða tekur > 2 vikur að ganga til baka niður að stigi ≤ 1 eða að ná upphafsgildi, á að hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.
Stig 3	Hlé gert á meðferð með Balversa, með endurmati eftir 1-2 vikur. Þegar einkenni hafa gengið til baka niður að stigi ≤ 1 eða náð upphafsgildi, á að hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.
Stig 4	Meðferð með Balversa stöðvuð.
<i>Húðþurrkur og eiturvekanir á húð</i>	
Stig 1	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
Stig 2	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
Stig 3	Hlé gert á meðferð með Balversa (í allt að 28 daga) með vikulegu endurmati á sjúkdómsástandi. Þegar einkenni hafa gengið til baka niður að stigi ≤ 1 eða náð upphafsgildi, á að hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.
Stig 4	Meðferð með Balversa stöðvuð.
<i>Slímþolga í munni</i>	
Stig 1	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
Stig 2	Hlé gert á meðferð með Balversa ef sjúklingurinn er með fleiri aukaverkanir sem tengjast erdafitiníbi af stigi 2. Hlé gert á meðferð með Balversa ef sjúklingurinn fékk meðferð í meira en eina viku við einkennum. Ef hlé er gert á meðferð með Balversa á að endurmeta það eftir 1-2 vikur. Ef eiturvekun kemur fram í fyrsta sinn og gengur til baka niður að stigi ≤ 1 eða nær upphafsgildi innan 2 vikna á að hefja meðferð á ný með sama skammti. Ef aukaverkun kemur fram aftur eða ef það tekur > 2 vikur að ganga til baka niður að stigi ≤ 1 eða að ná upphafsgildi, á að hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.
Stig 3	Hlé gert á meðferð með Balversa og endurmat á sjúkdómsástandi eftir 1-2 vikur. Þegar einkenni hafa gengið til baka niður að stigi ≤ 1 eða náð upphafsgildi, á að hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.
Stig 4	Meðferð með Balversa stöðvuð.

Munnþurrkur	
Stig 1	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
Stig 2	Meðferð með Balversa haldið áfram með sama skammti.
Stig 3	Hlé gert á meðferð með Balversa (í allt að 28 daga) með vikulegu endurmati á sjúkdómsástandi. Þegar einkenni hafa gengið til baka niður að stigi ≤ 1 eða náð upphafsgildi, á að hefja meðferð á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.

Tafla 5: Ráðlagðar skammtabreytingar með Balversa vegna annarra aukaverkana

Aðrar aukaverkanir^a	
Stig 3	Hlé gert á meðferð með Balversa þar til eiturvekun hefur gengið til baka niður að stigi 1 eða náð upphafsgildi, þá má hefja meðferð með Balversa á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan.
Stig 4	Stöðva meðferð fyrir fullt og allt.

^a Stigun skammtaaðlögunar samkvæmt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAEv5.0).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Balversa hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Íhuga á aðra meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Balversa hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Íhuga á aðra meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er talin þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum eldri en 85 ára.

Börn

Notkun erdafitinibs á ekki við hjá börnum við meðferð á þvagfæraþekjukrabbameini. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun erdafitinibs hjá börnum (<18 ára). Fyrirliggjandi öryggisgögnum er lýst í kafla 4.8.

Lyfjagjöf

Balversa er ætlað til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar með eða án matar á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.

Forðast á neyslu greipaldins eða beiskjuappelsína meðan á meðferð með Balversa stendur vegna öflugrar CYP3A4-hömlunar (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Augnkvillar

Áður en meðferð með Balversa er hafin skal framkvæma augnskoðun, þ.m.t. próf með Amsler-korti, augnspeglun, mæla sjónskerpu og ef mögulegt er framkvæma sneiðmyndatöku af sjónhimnu (optical coherence tomography).

Balversa getur valdið augnkvillum, þ.m.t. miðlægum vessandi sjónukvilla (sameiginleg heiti yfir sjónulitþekjulos (retinal pigment epithelial detachment)) sem leiðir til sjónsviðstruflunar (sjá kafla 4.7 og 4.8). Heildartíðni miðlægs vessandi sjónukvilla var hærri hjá sjúklingum sem voru ≥ 65 ára (33,3%) samanborið við sjúklinga sem voru < 65 ára (28,8%). Greint var oftast frá tilfellum sjónulitþekjulos hjá sjúklingum sem voru ≥ 65 ára (6,3%) samanborið við sjúklinga sem voru < 65 ára (2,1%). Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með sjúklingum sem eru 65 ára og eldri sem og sjúklingum sem eru með klínískt mikilvægan augnkvilla, eins og sjónukvilla, þ.m.t. en ekki takmarkað við miðlægan vessandi sjónukvilla, sjónudepils-/sjónurýrnun, sykursýkissjónukvilla og sjónulos sem hefur áður komið fram (sjá kafla 4.8).

Einkenni um augnþurrk komu fram hjá 16,7% sjúklinga meðan á meðferð með Balversa stóð og voru af stigi 3 eða 4 hjá 0,3% sjúklinga (sjá kafla 4.8). Allir sjúklingar eiga að fá fyrirbyggjandi meðferð eða meðferð við augnþurrki með augndropum (t.d. gervitár, rakagefandi eða smyrjandi augngel eða augnsmyrsl), a.m.k. á 2 klst. fresti yfir daginn. Verulegur augnþurrkur sem tengist meðferð skal metinn af augnlækni.

Framkvæma á mánaðarlega augnskoðun, þ.m.t. próf með Amsler-korti, fyrstu 4 mánuði meðferðarinnar og á 3 mánaða fresti eftir það og alltaf án tafar ef einkenni í augum koma fram (sjá kafla 4.2). Fylgið leiðbeiningum um meðhöndlun í töflu 3 ef eitthvað óeðlilegt kemur fram. Augnskoðun á að fela í sér mat á sjónskerpu, skoðun með raufarlampa, augnspeglun og sneiðmyndatöku af sjónhimnu. Hafa skal náð eftirlit, þ.m.t. með klínískri augnskoðun, hjá sjúklingum sem hefja meðferð að nýju með Balversa eftir að hafa fengið aukaverkun í augu.

Gera á hlé á meðferð með Balversa ef fram kemur miðlægur vessandi sjónukvilli og stöðva á meðferð að fullu ef hann gengur ekki til baka innan 4 vikna eða ef alvarleikinn er af stigi 4. Fyrir aukaverkanir í augum á að fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar (sjá kafla 4.2, Meðferð við augnkvillum).

Blóðfosfathækkun

Balversa getur valdið blóðfosfathækkun. Langvarandi blóðfostfathækkun getur leitt til steinefnaútfellingar í mjúkvef, húðkölkunar, æðakölkunar- og húðdrepskvilla án þvageitrunar, blóðkalsíumlækkunar, blóðleysis, afleidds kalkvakaóhófs, sinadráttar, floga, lengingar á QT-bili og taktruflana. Greint var frá blóðfosfathækkun snemma í meðferð með Balversa, þar sem flest tilfelli komu fram fyrstu 3-4 mánuðina og tilfelli af stigi 3 komu fram fyrsta mánuðinn.

Fylgjast á með blóðfosfathækkun meðan á meðferð stendur. Takmarka á neyslu fæðu sem inniheldur fosfat (600-800 mg á sólarhring) og forðast samhliða notkun lyfja sem geta hækkað gildi fosfats í sermi þegar gildi fosfats í sermi eru $\geq 5,5$ mg/dl (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með D-vítamín uppbót hjá sjúklingum sem fá meðferð með erdafitiníbi þar sem það getur hugsanlega valdið hækkuðum gildum fosfats og kalsíums í sermi.

Ef gildi fosfats í sermi er hærra en 7,0 mg/dl, skal íhuga notkun fosfatbindilyfs til inntöku þar til gildi fosfats í sermi fer aftur niður í $< 7,0$ mg/dl. Íhuga skal að gera hlé, minnka skammta eða stöðva meðferð að fullu með Balversa, háð lengd og alvarleika blóðfosfathækkunar samkvæmt töflu 2 (sjá kafla 4.2).

Notkun samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil

Gæta skal varúðar þegar Balversa er gefið ásamt lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil eða lyfjum sem kunna að framkalla *torsades de pointes*, t.d. lyfjum við taktruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramíð) eða af flokki III (t.d. amíóðarón, sótalól, ibutilíð), lyfjum við taktruflunum, makrólíðasýklalyfjum, sérhæfðum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI-lyf) (t.d. cítalópram, escítalópram), metadóni, moflóksasíni og geðrofslyfjum (t.d. halóperidól og tíórídazín).

Blóðfosfatlækkun

Blóðfosfatlækkun getur komið fram meðan á meðferð með Balversa stendur. Fylgjast á með gildi fosfats í sermi meðan á meðferð með erdafitiníbi stendur og í meðferðarhléum. Ef gildi fosfats í sermi fer niður fyrir eðlileg mörk, skal hætta fosfatlækkandi meðferð og fosfatskertu mataræði (ef við á). Alvarleg blóðfosfatlækkun getur lýst sér með ringlun, flogum, staðbundnum taugafræðilegum niðurstöðum, hjartabilun, öndunarbílun, vöðvamáttleysi, rákvöðvalýsu og rauðalosblóðleysi. Sjá upplýsingar um skammtabreytingar í kafla 4.2. Tilvik blóðfosfatlækkunar voru af stigi 3-4 hjá 1,0% sjúklinga.

Neglur

Naglakvillar, þ.m.t. naglarlos, mislitun nagla og naglgerðisbólga, eru mjög algengir við meðferð með Balversa (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna eitúráhrifa á neglur. Ráðleggja á sjúklingum að nota fyrirbyggjandi meðferð eins og góða umhirðu og hreinlæti, nota naglaherði eftir þörfum og fylgjast með einkennum sýkingar. Stöðva á meðferð með Balversa eða breyta henni samkvæmt eiturvekunum tengdum erdafitiníbi eins og lýst er í töflu 4.

Húð

Húðkvillar, þ.m.t. húðþurrkur, handa-fótaheilkenni, hármíssir og kláði, eru mjög algengir við meðferð með Balversa (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum og grípa til ráðstafana eins og að forðast útsetningu fyrir sólarljósi að óþörfu og að forðast mikla sápunotkun og tíðar baðferðir. Sjúklingar eiga að nota rakakrem reglulega og forðast notkun vara sem innihalda ilmefni. Stöðva á meðferð með Balversa eða breyta henni samkvæmt eiturvekunum tengdum erdafitiníbi eins og lýst er í töflu 4.

Ljósæmisviðbrögð

Gæta skal varúðar gagnvart útsetningu beins sólarljóss með því að klæðast fötum og/eða með notkun sólarvarnar vegna hugsanlegrar hættu á ljóseitrunarviðbrögðum sem tengjast meðferð með Balversa.

Slímhúð

Munnbólga og munnþurrkur er mjög algengar aukaverkanir við meðferð með Balversa (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að leita til læknis ef einkenni versna. Fylgjast á með sjúklingum og grípa til ráðstafana eins og góðrar tannhirðu, að nota eftir þörfum munnskól sem inniheldur matarsóða 3 til 4 sinnum á dag og að forðast neyslu á krydduðum og/eða súrum mat. Stöðva á meðferð með Balversa eða breyta henni samkvæmt eiturvekunum tengdum erdafitiníbi eins og lýst er í töflu 4.

Rannsóknaniðurstöður

Tilkynnt hefur verið um hækkun kreatíníns, blóðnatríumlækkun, hækkun transamínasa og blóðleysi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Balversa (sjá kafla 4.8). Framkvæma skal reglulega heildarblóðkornatalningu og mæla gildi í sermi meðan á meðferð með Balversa stendur til að fylgjast með þessum breytingum.

Eiturvekanir á æxlun og þroska

Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum dýrarrannsókna á æxlun hefur erdafitiníbi fösturskemmandi áhrif og veldur vansköpun (sjá kafla 5.3). Upplýsa á þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fósttrið. Ráðleggja á konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn áður og meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa (sjá kafla 4.6). Ráðleggja á karlkyns sjúklingum að nota örugga getnaðarvörn (t.d. smokk) og að gefa hvorki né geyma sæði meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja á konum sem geta orðið þungaðar að nota þungunarpróf með mikla næmni áður en meðferð með Balversa hefst.

Samsett meðferð með öflugum eða miðlungsöflugum CYP2C9- eða CYP3A4-hemlum

Samhliðanotkun Balversa með miðlungsöflugum CYP2C9- eða öflugum CYP3A4-hemlum krefst skammtaaðlögunar (sjá kafla 4.5).

Samsett meðferð með öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4-virkjum

Samhliðanotkun Balversa með öflugum CYP3A4-virkjum er ekki ráðlögð. Samhliðanotkun Balversa með miðlungsöflugum CYP3A4-virkjum krefst skammtaöðlunar (sjá kafla 4.5).

Samsett meðferð með getnaðarvarnarhormónum

Samhliðagjöf með Balversa getur dregið úr virkni getnaðarvarnarhormóna. Ráðleggja á sjúklingum sem nota getnaðarvarnarhormón að nota aðra getnaðarvörn sem verður ekki fyrir áhrifum ensímvirkja (t.d. lykkja án hormóna) eða getnaðarvörn án hormóna til viðbótar (t.d. smökk) meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á Balversa

Miðlungsöflugir CYP2C9- eða öflugir CYP3A4-hemlar

Samhliðagjöf með miðlungsöflugum CYP2C9- eða öflugum CYP3A4-hemlum jók útsetningu erdafitinibs sem getur leitt til aukinna lyfjatengdra eiturverkana. Hlutfall erdafitinibs að meðaltali (90% CI) fyrir C_{max} var 121% (99,9; 147) og fyrir AUC_{∞} 148% (120; 182) við samhliðagjöf með fluconazoli, miðlungsöflugum CYP2C9- og CYP3A4-hemli, samanborið við erdafitinib eitt og sér. C_{max} fyrir erdafitinib var 105% (90% CI: 86,7; 127) og AUC_{∞} 134% (90% CI: 109; 164) við samhliðagjöf með itraconazoli, öflugum CYP3A4-hemli og P-gp hemli, samanborið við erdafitinib eitt og sér. Íhuga skal notkun annarra lyfja sem hafa engan eða lítinn möguleika á hömlun ensíma. Ef Balversa er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP2C9- eða öflugum CYP3A4-hemli (eins og itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol, ceritinib, clarithromycin, telithromycin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarone, piperin) á að minnka skammt með Balversa sem er einu skammtaþrepi fyrir neðan samkvæmt þoli (sjá kafla 4.2). Ef notkun miðlungsöflugra CYP2C9- eða öflugra CYP3A4-hemla er hætt þarf að aðlaga skammt með Balversa eins og þolist (sjá kafla 4.4).

Forðast á neyslu greipaldins eða beiskjuappelsína meðan á meðferð með Balversa stendur vegna öflugrar CYP3A4-hömlunar (sjá kafla 4.2).

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP3A4-virkjar

Samhliðagjöf með carbamazepini, öflugum CYP3A4- og vægum CYP2C9-virki leiðir til minni útsetningar erdafitinibs. Hlutfall C_{max} var 65,4% (90% CI: 60,8; 70,5) og 37,7% (90% CI: 35,4; 40,2) fyrir AUC_{∞} að meðaltali fyrir erdafitinib, við samhliðagjöf með carbamazepini samanborið við erdafitinib eitt og sér. Forðast á samhliðagjöf Balversa með öflugum CYP3A4-virkjum (eins og apalutamid, enzalutamid, lumacaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, carbamazepin, phenytoin og jóhannesarjurt). Ef Balversa er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP3A4-virkja (eins og dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagolix, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, phenobarbital, primidon, repotrectinib, rifabutin, sotorasib, telotristat ethyl) skal auka skammtinn varlega um 1 til 2 mg og aðlaga hann smám saman á 2 til 3 vikna fresti miðað við aukaverkanir metnar með klínískum mælingum, án þess að far yfir 9 mg. Ef notkun miðlungsöflugs CYP3A4-virkis er hætt þarf að aðlaga skammt með Balversa eftir því sem þolist (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif Balversa á önnur lyf

Helstu CYP-ísóensím (þ.m.t. getnaðarvarnarhormón)

Meðalhluftall C_{max} var 86,3% (90% CI: 73,5; 101) og 82,1% (90% CI: 70,8; 95,2) fyrir AUC_{∞} fyrir midazolam (næmt CYP3A4 hvarfefni) þegar gefið samhliða erdafitinibi samanborið við midazolam eitt sér. Erdafitinib hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf midazolams. Hins vegar er ekki

hægt að útiloka að virkjun CYP3A4 eftir að Balversa er gefið eitt og sér eða við samhliðagjöf annarra CYP3A4-virkja ásamt Balversa geti dregið úr virkni getnaðarvarnarhormóna.

Ráðleggja á sjúklingum sem nota getnaðarvarnarhormón að nota aðra getnaðarvörn sem verður ekki fyrir áhrifum ensímverkja (t.d. lykkja án hormóna) eða getnaðarvörn án hormóna til viðbótar (t.d. smökk) meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa (sjá kafla 4.4).

Hvarfefni p-glýkópróteins (P-gp)

Erdaftinib er hemill fyrir P-gp. Samhliðagjöf Balversa og P-gp hvarfefa getur aukið altæka útsetningu þeirra. P-gp hvarfefni til inntöku með þröngan lækningalegan stuðul (eins og colchicin, digoxin, dabigatran og apixaban) á að taka a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir erdaftinib til að draga úr hugsanlegum milliverkunum.

Hvarfefni lífrænna katjónaferja 2 (OCT2)

Meðalhlotfall C_{max} var 109% (90% CI: 90,3; 131) og 114% (90% CI: 93,2; 139) fyrir AUC_{∞} fyrir metformin (næmt hvarfefni OCT2) þegar gefið samhliða erdaftinibi samanborið við metformin eitt sér. Erdaftinib hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformins.

Lyf sem geta breytt gildum fosfats í sermi

Sjúklingar sem fá meðferð með Balversa eiga að forðast notkun lyfja sem geta breytt gildum fosfats í sermi þar til mat á gildi fosfats í sermi hefur verið gert 14 til 21 degi eftir að meðferð er hafin vegna hugsanlegra áhrifa á ákvörðun um að auka skammt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Á grundvelli verkunarháttar og rannsókna á æxlun dýra getur erdaftinib valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Ráðleggja á konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn áður og meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa. Ráðleggja á karlkyns sjúklingum að nota örugga getnaðarvörn (t.d. smökk) og að gefa hvorki né geyma sæði meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa.

Samhliðagjöf með Balversa getur dregið úr virkni getnaðarvarnarhormóna. Ráðleggja á sjúklingum sem nota getnaðarvarnarhormón að nota aðra getnaðarvörn sem verður ekki fyrir áhrifum ensímverkja (t.d. lykkja án hormóna) eða getnaðarvörn án hormóna til viðbótar (t.d. smökk) meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af Balversa (sjá kafla 4.5).

Þungunarpróf

Ráðleggja á konum sem geta orðið þungaðar að nota þungunarpróf með mikla næmni áður en meðferð með Balversa hefst.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun erdaftinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Á grundvelli verkunarháttar erdaftinibs og rannsókna á æxlun dýra á ekki að nota Balversa á meðgöngu nema meðferð með erdaftinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Ef Balversa er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Balversa stendur á að upplýsa konuna um hugsanlega hættu fyrir fósttrið og veita ráðgjöf varðandi aðra möguleika og meðferðarúrræði. Ráðleggja á konum sem verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar meðan á meðferð með Balversa stendur og í allt að 1 mánuð eftir meðferð að hafa samband við lækinn.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort erdaftinib skilst út í brjóstamjól eða áhrif þess á börn sem höfð eru á brjósti eða á mjólkurframleiðslu.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Balversa stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar hjá mönnum liggja fyrir um áhrif erdafitinibs á frjósemi. Engar sérstakar frjósemissrannsóknir hafa verið gerðar á erdafitinibi (sjá kafla 5.3). Samkvæmt bráðabirgðamati úr almennum dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3) og lyfjafræðilegum áhrifum erdafitinibs á frjósemi, er ekki hægt að útiloka að það valdi frjósemisskerðingu hjá bæði konum og körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Balversa hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá augnkvillum eins og miðlægum vessandi sjónukvilla eða glærubólgu við notkun FGFR-hemla og meðferð með Balversa. Ef sjúklingar finna fyrir meðferðartengdum einkennum sem hafa áhrif á sjónina er ekki ráðlagt að keyra eða nota vélar fyrir en áhrifin hafa gengið til baka (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru blóðfosfathækkun (78,5%), niðurgangur (55,5%), munnbólga (52,8%), munnþurrkur (39,9%), minnkuð matarlyst (31,7%), blóðleysi (28,2%), þurr húð (28,0%), miðlægur vessandi sjónukvilli (28,0%), hægðatregða (27,3%), bragðskynstruflun (26,3%), handa-fótaheilkenni (25,5%), hármisssir (23,2%), þróttleysi (23,0%), hækkuð gildi alanín-amínótransferasa (21,7%), naglarlos (21,7%), þreyta (20,3%), ógleði (18,6%), þyngdartap (18,4%), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (18,0%), augnþurrkur (16,7%), mislitun nagla (15,9%), uppköst (13,8%), hækkað gildi kreatíníns í blóði (13,8%), blóðnatríumlækkun (13,4%), naglgerðisbólga (12,5%), visnun nagla (11,9%), naglmissir (11,5%), blóðnasir (10,6%), naglakvilli (10,2%) og kviðverkur (10,0%). Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra voru munnbólga (10,6%), blóðnatríumlækkun (8,8%), handa-fótaheilkenni (7,9%), naglarlos (4,8%), niðurgangur (4,0%), blóðfosfathækkun (2,9%), minnkuð matarlyst (2,5%) og visnun nagla (2,5%). Oftar var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum af stigi 3 eða 4 (47,6% samanborið við 43,5%) og tengdum alvarlegum aukaverkunum (14,6% samanborið við 10,5%) hjá sjúklingum 65 ára og eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Aukaverkanir sem leiddu til að skammtur var minnkaður komu fyrir hjá 59,7% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að skammtur var minnkaður voru munnbólga (15,4%), handa-fótaheilkenni (9,6%), naglarlos (7,3%) og blóðfosfathækkun (5,2%).

Aukaverkanir sem leiddu til að meðferð var hætt komu fyrir hjá 19,4% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til að meðferð var hætt voru sjónulitþekjulos (1,7%) og munnbólga (1,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi er byggt á samantekt upplýsinga hjá 479 sjúklingum með staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem fengu meðferð með Balversa í klínískum rannsóknum. Sjúklingar fengu upphafsskammt með Balversa sem var 8/9 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Miðgildi á lengd meðferðar var 4,8 mánuðir (bil 0,1 til 43,4 mánuðir).

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir í töflu 6, flokkaðar eftir tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 6: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Innkirtlar	Algengar	Kalkvakaóhóf
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfosfathækkun, blóðnatríumlækkun, minnkuð matarlyst

	Algengar	Óeðlileg blóðkalsíumhækkun, blóðfosfatlækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðtruflun
Augu	Mjög algengar	Miðlægur vessandi sjónukvilli ^a , augnþurrkur
	Algengar	Glærfleiður, glærubólga, tárubólga, augnþurrkur, augasteinsský, hvarmaþroti, aukin táramyndun
Æðar	Sjaldgæfar	Æðakölkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Blóðnasir
	Algengar	Nefþurrkur
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, munnbólga ^b , munnþurrkur, hægðatregða, ógleði, uppköst, kviðverkur
	Algengar	Meltingartruflun
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Naglgæðisbólga, naglarlos, naglmissir, visnun nagla, naglakvilli, mislitun nagla, handa-fótaheilkenni, hármisssir, þurr húð
	Algengar	Tauganaglverkir, naglarlos, rákir í nöglum, sprungin húð, kláði, húðflögnun, húðþurrkur, siggmein, húðskemmd, exem, útbrot
	Sjaldgæfar	Blæðing í naglabeði, óþægindi í nöglum, húðrýrnun, roðapöt í lófum, eitrun í húð
Nýru og þvægfæri	Algengar	Bráður nýrnaskaði, skert nýrnastarfsemi, nýrnabilun
Lifur og gall	Algengar	Lifrarfrumueyðing, óeðlileg lifrarstarfsemi, bilirúbínhækkun í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi, þreyta
	Sjaldgæfar	Þurrkur í slímhúð
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Þyngdartap, hækkuð gildi kreatíníns í blóði, hækkuð gildi alanín-aminótransferasa, hækkuð gildi aspartat aminótransferasa

^a Miðlægur vessandi sjónukvilli felur í sér sjónulos, glerhlaupslos, sjónhimnubjúg, sjónukvilla, æðu- og sjónukvilla, sjónulitþekjulos, sjónulitþekulus í augnbotnum, sjónulos í augnbotni, vessandi sjónulos, vökva undir sjónhimnu, þykkun sjónhimnu, æðu- og sjónubólgu, vessandi sjónukvilla, sjónudepilsrýrnun, vökvasöfnun í æðu, þokusýn, sjónskerðingu, minnkaða sjónskerpu.

^b Munnbólga felur í sér sáramyndun í munni.

Lýsing á völdum aukaverknum

Miðlægur vessandi sjónukvilli

Greint var frá miðlægum vessandi sjónukvilla hjá 31,5% sjúklinga með miðgildi tíma að fyrstu einkennum sem var 51 dagar (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru þokusýn, æðu- og sjónukvilli, sjónulitþekjulos, minnkun sjónskerpu, sjónskerðing, sjónulos, sjónukvilli og vökvi undir sjónhimnu. Greint var frá miðlægum vessandi sjónukvilla af stigi 3 eða 4 hjá 2,7% sjúklinga. Meirihluti miðlægs vessandi sjónukvilla kom fram á fyrstu 90 dögum meðferðarinnar. Við lok gagnasöfnunar hafði miðlægur vessandi sjónukvilli gengið til baka hjá 43,0% sjúklinga. Meðal þeirra sjúklinga sem voru með miðlægum vessandi sjónukvilla þurfti að gera hlé á meðferð hjá 11,3% og minnka skammt hjá 14,6% sjúklinga. Það þurftu 3,3% sjúklinga að hætta meðferð með Balversa vegna: sjónulitþekjuloss (1,7%), æðu- og sjónukvilla (0,6%), minnkun sjónskerpu (0,6%), sjónudepilsrýrnunar (0,4%), þokusýnar (0,2%), sjónskerðingar (0,2%), sjónulos (0,2%) og vökva undir sjónhimnu (0,2%).

Aðrir augnkvillar

Greint var frá augnkvillum (öðrum en miðlægum vessandi sjónukvilla) hjá 36,3% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru augnþurrkur (16,7%) tárubólga (9,8%) og aukin táramyndun (9,2%). Meðal þeirra sjúklinga sem fengu aukaverkanir þurfti að minnka skammt hjá

4,8% og gera hlé á meðferð hjá 6,7%. Það þurftu 1,3% sjúklinga að hætta meðferð með erdafitiníbi vegna augnkvilla. Miðgildi tíma að fyrstu aukaverkun í augum var 53 dagar (sjá kafla 4.4).

Neglur

Greint var frá naglakvillum hjá 62,6% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru naglarlos (21,7%), mislitun nagla (15,9%), naglgerðisbólga (12,5%), visnun nagla (11,9%) og naglmissir (11,5%). Tíðni naglakvilla jókst eftir útsetningu í einn mánuð. Miðgildi tíma þar til naglakvilli kom fram var 63 dagar.

Húð

Greint var frá húðkvillum hjá 54,5% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru húðþurrkur (28%) og handa-fótaheilkenni (25,5%). Miðgildi tíma þar til húðkvilli kom fram var 47 dagar.

Meltingarfæri

Greint var frá kvillum í meltingarfærum hjá 83,9% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru niðurgangur (55,5%), munnbólga (52,8%) og munnsþurrkur (39,9%). Miðgildi tíma þar til kvilli í meltingarfærum kom fram var 15 dagar.

Blóðfosfathækkun og steinefnauþfelling í mjúkvæf

Erdafitinib getur valdið blóðfosfathækkun. Aukin þéttni fosfats eru viðbúin og skammvinn lyfhrif (sjá kafla 5.1). Greint var frá aukaverkuninni blóðfosfathækkun hjá 78,5% sjúklinga sem fengu meðferð með Balversa. Greint var frá blóðfosfathækkun snemma í meðferð með erdafitiníbi, þar sem tilvik af stigi 1-2 komu oftast fram á fyrstu 3 eða 4 mánuðunum og af stigi 3 á fyrsta mánuðinum. Miðgildi tíma fram að blóðfosfathækkun af hvaða stigi sem er var 16 dagar. Greint hefur verið frá æðakölkun hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Balversa (sjá kafla 4.2). Greint hefur verið frá óeðlilegri blóðkalsíumhækkun hjá 6,1% og kalkvakaóhöfi hjá 2,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Balversa (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Blóðfosfatlækkun

Erdafitinib getur valdið blóðfosfatlækkun. Blóðfosfatlækkun kom fram hjá 5,6% sjúklinga. Tilvik blóðfosfatlækkunar voru af stigi 3-4 hjá 1,0% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til tilvik af stigi 3 komu fram var 140 dagar. Engin tilvikanna voru alvarleg eða leiddu til þess að hætta þyrfti meðferð eða minnka skammta. Gera þurfti hlé á meðferð hjá 0,2% sjúklinga.

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður (aðrar en blóðfosfathækkun, sem er lýst í sérstökum kafla), komu fram hjá 53,4% sjúklinga. Algengustu óeðlilegu rannsóknarniðurstöðurnar sem tilkynnt var um voru blóðleysi (28,2% (135 sjúklingar)); miðgildi tíma þar til niðurstöður komu fram var 44 dagar, gengu til baka hjá 38,5% (52/135), hækkuð gildi alanín-amínótransferasa (21,7% (104 sjúklingar)); miðgildi tíma þar til niðurstöður komu fram var 41 dagar, gengu til baka hjá 75% (78/104), hækkuð gildi aspartat-amínótransferasa (18% (86 sjúklingar)); miðgildi tíma þar til niðurstöður komu fram var 37 dagar, gengu til baka hjá 73,3% (63/86), hækkað gildi kreatíníns í blóði (14,2% (68 sjúklingar)); miðgildi tíma þar til niðurstöður komu fram var 57 dagar, gengu til baka hjá 44,1% (30/68) og blóðnatríumlækkun (13,4% (64 sjúklingar)); miðgildi tíma þar til niðurstöður komu fram var 55 dagar, gengu til baka hjá 51,6% (33/64)).

Börn

Greint hefur verið frá hraðari vexti og kastlosi í lærleggshöfði hjá börnum (<18 ára) sem fengu erdafitinib í klínískum rannsóknum á ósamþykktum ábendingum og við notkun sem er ekki í samræmi við markaðsleyfi lyfsins eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Ekkert sérstakt mótefni er til við ofskömmun Balversa. Ef ofskömmun á sér stað skal stöðva notkun Balversa og grípa til almennrar stuðningsmeðferðar þar til klínísk eiturverkun hefur minnkað eða gengið til baka.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar. ATC-flokkur: L01EN01

Verkunarháttur

Erdafitinib er altækur FGFR (vaxtarþáttarviðtaki trefjakímfrumu)-týrósinínasahemill.

Lyfhrif

Fosfat í sermi

Erdafitinib eykur sermispéttni fosfats, sem eru afleidd áhrif FGFR-hömlunar (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Verkun

Verkun Balversa var metin í BLC3001, 3. stigs, slembaðri, opinni, fjölsetra ferilrannsókn á rannsóknarhópi 1, til að meta heildarlífun (OS) með erdafitinibi samanborið við krabbameinslyfjameðferð (docetaxel eða vinflunin) hjá sjúklingum með langt gengið (óskurðtækt eða með meinvörpum) þvagsfæraþekjukrabbamein með valdar FGFR breytingar þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir 1 eða 2 fyrri meðferðir, þar sem a.m.k. ein meðferðin var með PD-1 (programmed death receptor-1) eða PD-L1 (programmed death-ligand 1) hemli (and-PD-(L)1) við óskurðtæku staðbundnu langt gengnu krabbameini eða við meinvörpum.

Sjúklingar sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem formeðferð eða viðbótarmeðferð, eða ónæmismeðferð og sjúkdómur versnaði innan 12 mánaða frá síðasta skammti, voru taldir hafa fengið altæka meðferð við meinvörpum. Sjúklingar með ómeðhöndlaðan hjarta- og æðasjúkdóm á undangengnum 3 mánuðum eða með lengingu QTc-bils af stigi 2 eða hærra (≥ 481 ms) og sár sem ekki náði að gróa voru útilokaðir frá rannsókninni og einnig sjúklingar með miðlægan vessandi sjónukvilla eða sjónulitþekjulos af hvaða stigi sem er.

Aðalupplýsingarnar um verkun eru byggðar á 266 sjúklingum sem höfðu fengið fyrri meðferð með and-PD-(L)-1 og var slembiraðað til að fá erdafitinib (8 mg með einstaklingsmiðaðri skammtaaukningu að skammti sem var 9 mg ef gildi fosfats í sermi voru $< 9,0$ mg/dl og engar lyfjatengdar eiturverkanir) á móti krabbameinslyfjameðferð (docetaxel 75 mg/m² einu sinni á 3 vikna fresti eða vinflunin 320 mg/m² einu sinni á 3 vikna fresti).

Skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni var að sjúklingar væru með a.m.k. einn eftirtalinna FGFR samruna: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; eða eina eftirtalinna FGFR3 genastökkbreytinga: R248C, S249C, G370C, Y373C. Skilyrði varðandi sameindir voru ákvörðuð með miðlægum (74,6%) eða staðbundnum (25,4%) FGFR niðurstöðum. Æxlissýni voru prófuð fyrir FGFR erfðabreytingum með Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR búnaði á miðlægri rannsóknarstofu. Staðbundin viðmiðunarpróf fyrir sýni úr æxli eða blóði voru gerð með fyrirbyggjandi háhraðaraðgreiningum. Hjá þeim takmarkaða fjölda sjúklinga sem skráðir voru í rannsóknina með staðbundinni sýnatöku og voru með tiltækt æxlissýni fyrir staðfestingarpróf, var samræmið 75,6% þegar miðlægt próf var notað.

Í ferilrannsókninni voru 99,2% sjúklinganna með FGFR erfðabreytingar (2 sjúklingar höfðu ekki FGFR breytingar: 80,8% sjúklinganna voru með FGFR3 stökkbreytingar, 16,5% sjúklinganna voru með FGFR3 samruna og 1,9% sjúklinganna voru með bæði FGFR3 stökkbreytingar og samruna). Engir sjúklingar voru með FGFR2 breytingar í þessari ferilrannsókn. Æxli með FGFR3 næmar erfðabreytingar er æxli með a.m.k. einn eftirtalinna FGFR samruna: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; eða eina eftirtalinna FGFR3 genastökkbreytinga: R248C, S249C, G370C, Y373C. Allir

sjúklingar í ferilrannsókninni með FGFR breytingar höfðu a.m.k. eina FGFR3 breytingu. FGFR3-S249C var algengasta breytingin (46,6%), þar á eftir FGFR3-Y373C (16,9%) og svo FGFR3-TACC3 samruni (9,8%).

Lýðfræðilegu einkennin voru í jafnvægi milli meðferðarhópanna sem fengu erdafitinib og krabbameinslyfjameðferð. Miðgildi aldurs í skimun heildarrannsóknar var 67 ár (aldursbil: 32 til 86 ár). Meirihluti sjúklinganna var 65 ára eða eldri: 19,9% voru 65 til 69 ára; 19,9% voru 70 til 74 ára; 21,1% voru 75 ára eða eldri. Meirihluti sjúklinganna var karlar (71,4%), hvítir (54,1%) og frá Evrópu (60,9%).

Allir sjúklingarnir voru með þvagfæraþekjukrabbamein þar sem lítill hluti (5,3%) sjúklinga var með minniháttar frumþætti (< 50% í heildina) afbrigðilegs vefjar. Aðalstaðsetning æxlis var í efri hluta þvagfæra hjá 33,5% sjúklinga og neðri hluta þvagfæra hjá 66,5%. Sjúklingar voru með upphafsgildi samkvæmt ECOG-skori sem var 0 (42,9%), 1 (47,7%) eða 2 (9,4%).

Allir sjúklingar höfðu fengið a.m.k. eina tegund fyrri krabbameinslyfjameðferðar sem þurfti að hafa falið í sér and-PD-(L)-1. Algengustu and-PD-(L)-1 meðferðirnar voru pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) og atezolizumab (19,5%). Ekki var krafist fyrri krabbameinslyfjameðferðar en samt sem áður hafði meirihluti sjúklinga (89,1%) fengið a.m.k. eina tegund fyrri krabbameinslyfjameðferðar. Nánast allir sjúklingarnir fengu krabbameinslyfjameðferð með platinulyfi (89,7% í hópnum sem fékk erdafitinib; 85,4% í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð): algengast var cisplatin (55,9% í hópnum sem fékk erdafitinib; 45,4% í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð) og þar á eftir carboplatin (27,2% í hópnum sem fékk erdafitinib; 31,5% í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð).

Aðalendapunktur fyrir verkun var heildarlifun. Rannsakandi lagði mat á niðurstöður geislagreiningar samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1) þar til sjúkdómur versnaði, eiturverkanir komu fram sem ekki þoldust, samþykki var dregið til baka eða rannsakandi ákvað að stöðva meðferð eða rannsókn lauk, hvað sem kom fyrst. Lifun án versunar sjúkdóms, hlutlæg svörun og lengd svörunar voru aukaendapunktur fyrir verkun.

Meðferð með erdafitinibi sýndi tölfræðilega marktækan ávinning í heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með erdafitinibi þar sem erdafitinib lengdi heildarlifun samanborið við krabbameinslyfjameðferð (miðgildi heildarlifunar var 12,1 á móti 7,8 mánuðir) (sjá töflu 7).

Samantekt verkunarniðurstaðna er í töflu 7.

Tafla 7: Yfirlit verkunarniðurstaðna úr rannsókn BLC3001, rannsóknarhópur 1

	Erdafitinib (n = 136)	Krabbameinslyfjameðferð (n = 130)
Heildarlifun (OS)		
Fjöldi tilvika (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,64 (0,44; 0,93) ^a	
P-gildi	0,0050	
Lifun án versunar (PFS)		
Fjöldi tilvika (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	
P-gildi	0,0002	
Staðfest hlutlæg svörun (ORR)		
ORR (full svörun (CR) + hlutasvörun (PR))	48 (35,3%)	11 (8,5%)

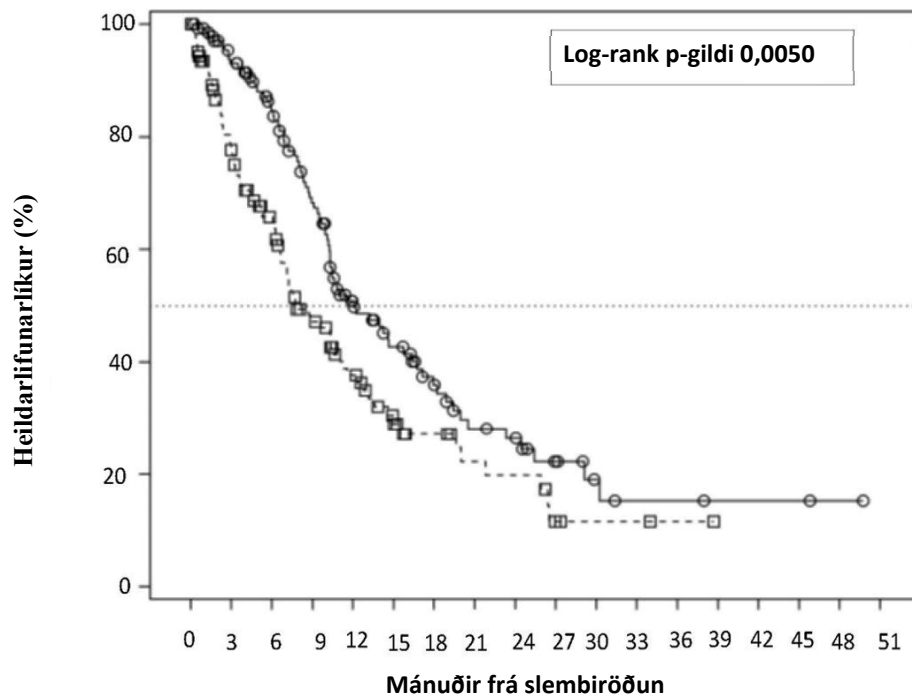
Lengd svörunar (DoR) samkvæmt mati rannsakanda, staðfest		
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Öll skráð p-gildi eru tvíhliða.

^a Endurtekið öryggisbil er gefið upp.

Kaplan-Meier graf yfir heildarlífur fyrir báða meðferðarhópana er sýnt á mynd 1.

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir heildarlífur – Ólagskipt greining (Rannsókn BLC3001, rannsóknarhópur 1)



Þátttakendur í hættu

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

Aldraðir

Í klínískri rannsókn á Balversa voru 60,9% sjúklinga 65 ára og eldri (39,8% voru á aldrinum 65 - < 75 ára og 21,1% sjúklinga var 75 ára og eldri). Enginn heildarmunur á verkun kom fram á milli eldri og yngri fullorðinna sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður erdafitinibi hjá öllum undirhópum barna við þvagfæraþekjukrabbameini (sjá kafla 4.2 og 4.8 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir staka og endurtekna skömmtun einu sinni á sólarhring jókst útsetning erdafitinibs (mæld hámarksplasmaþétti [C_{max}] og flatarmál undir plasmaþéttitímaferli [AUC]) í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,5 til 12 mg. Jafnvægi náðist eftir 2 vikur með skammti einu sinni á sólarhring og meðal uppsöfnunarhlutfall var 4-falt hjá krabbameinssjúklingum. Eftir gjöf 8 mg einu sinni á sólarhring, sem var fyrirhugaður upphafsskammtur, var meðal (frávíksstuðull [CV%]) C_{max} erdafitinibs við jafnvægi 1.399 ng/ml (50,8%), AUC_τ 29.268 nanógrömm.klsl./ml (59,9%) og lágmarks plasmaþétti (C_{min}) 936 nanógrömm/ml (64,9%) hjá krabbameinssjúklingum. Daglegar

sveiflur í plasmabéttni erdafitinibs voru litlar, með meðal (CV%) hágildis-til-lággildis hlutfall sem var 1,47 (23%) við jafnvægi við daglega skömmtun.

Frásög

Eftir stakan skammt til inntöku var miðgildi tíma, þegar hámarksplasmabéttni (t_{max}) var náð, 2,5 klst (bil: 2 til 6 klst.) hjá heilbrigðum einstaklingum og lyfið frásogaðist nánast að fullu eftir inntöku.

Áhrif fæðu

Gjöf erdafitinibs hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru fastandi og samhliða fituríkri máltíð leiddi ekki til klínískt mikilvægra breytinga á C_{max} og AUC. Meðal AUC_{∞} lækkaði um 6% og C_{max} um 14% þegar erdafitinib var gefið samhliða fituríkri máltíð. Miðgildi tíma þar til t_{max} var náð lengdist um u.þ.b. 1,5 klst. með fæðu (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál erdafitinibs hjá sjúklingum með krabbamein var 0,411 l/kg. Erdafitinib var 99,7% bundið plasmapróteinum í mönnum, aðallega α 1-sýruglýkópróteini.

Umbrot

Umbrot er megin brotthvarfsleið erdafitinibs. Erdafitinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 hjá mönnum og aðalumbrotsefnið sem myndast er O-afmetýlað. Áætlað er að CYP2C9 stuðli að heildarúthreinsun á erdafitinibi sem nemur 39% og að CYP3A4 stuðli að heildarúthreinsun þess sem nemur 20%. Óbreytt erdafitinib var aðallyfjatengdi hlutinn í plasma og það voru engin umbrotsefni í blóðrás.

Brotthvarf

Meðal heildarúthreinsun (CL/F) erdafitinibs var 0,362 l/klst. hjá krabbameinssjúklingum. Hjá krabbameinssjúklingum var meðal helmingunartími fyrir erdafitinib 58,9 klst.

Allt að 16 dögum eftir inntöku staks skammts af geislamerktu [^{14}C]-erdafitinibi, greindust 69% skammtsins í hægðum (14-21% sem óbreytt erdafitinib) og 19% í þvagi (13% sem óbreytt erdafitinib) hjá heilbrigðum einstaklingum.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum erdafitinibs kom fram háð aldri (21-92 ára), kyni, kynþætti (hvítir, spænskættaðir eða asískir), líkamsþyngd (36-166 kg), vægt eða meðalskertri nýrnastarfsemi og vægt eða meðalskertri lifrastarfsemi.

Börn

Lyfjahvörf erdafitinibs hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum erdafitinibs kom fram hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (heildar GFR-MDRD [absolute glomerular filtration rate modification of diet in renal disease] ≥ 90 ml/mín.) og einstaklingar með vægt (heildar GFR-MDRD 60 til 89 ml/mín.) og meðalskerta nýrnastarfsemi (absolute GFR-MDRD 30 til 59 ml/mín.) samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (heildar GFR-MDRD undir 30 ml/mín.) eða skerta nýrnastarfsemi sem krefst skilunar vegna skorts á upplýsingum um lyfjahvörf ($n = 7$; 0,8%).

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf erdafitinibs voru rannsökuð hjá þátttakendum sem voru með vægt ($n = 8$) (Child-Pugh Class A) eða meðalskerta ($n = 8$) lifrastarfsemi (Child-Pugh Class B) og hjá þátttakendum í samanburðarhópi með eðlilega lifrastarfsemi ($n = 8$). Heildar AUC_{∞} var 82% hjá þátttakendum með vægt skerta lifrastarfsemi og 61% hjá þátttakendum með meðalskerta lifrastarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrastarfsemi. Heildar C_{max} var 83% hjá þátttakendum með vægt skerta lifrastarfsemi og 74% hjá þátttakendum með meðalskerta lifrastarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrastarfsemi. AUC_{∞} fyrir óbundið lyf var 95% hjá þátttakendum með vægt skerta

lifrarstarfsemi og 88% hjá þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. C_{max} fyrir óbundið lyf var 96% hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 105% hjá þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á lyfjahvörfum erdafitinibs hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh A) eða meðalskerta (Child-Pugh B) lifrarstarfsemi og einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Vegna takmarkaðra upplýsinga eru lyfjahvörf erdafitinibs hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi ekki þekkt.

Milliverkanir við lyf

Áhrif P-gp hemla á erdafitinib

Erdafitinib er hvarfefni fyrir P-gp. Ekki er búist við að P-gp hemlar hafi áhrif á lyfjahvörf erdafitinibs sem skipta klínískt máli.

Áhrif sýrulækkandi lyfja á erdafitinib

Erdafitinib hefur nægjanlegan leysanleika á pH bilinu 1 til 7,4. Ekki er búist við að sýrulækkandi lyf (t.d. sýrubindandi lyf, H_2 -blokkar eða prótónupumpuhemlar) hafi áhrif á aðgengi erdafitinibs.

Áhrif sevelamers á erdafitinib

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á lyfjahvörfum erdafitinibs hjá sjúklingum sem fengu sevelamer.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Aðal eiturverkanirnar sem komu fram eftir endurtekna skammta með erdafitinibi hjá bæði rottum og hundum tengdust lyfjafræðilegri virkni erdafitinibs sem óafturkræfs hemils á FGFR, þ.m.t. hækkuð gildi ólífræns fosförs og kalsíums í plasma, útfelling steinefna í ýmsum líffærum og vefjum, vefjaskemmd í beinum/brjóski við útsetningu erdafitinibs sem er lægri en útsetning í mönnum við ráðlagða meðferðarskammta. Rýrnun glæru (þynning glæruþekju) sást hjá rottum og rýrnun tárakirtils, breyting á líkamshárum og klóm sem og breytingar á tönnum eftir meðferð í 3 mánuði sást hjá rottum og hundum. Greint var frá truflun á jafnvægi fosfats hjá rottum og hundum við útsetningu sem var minni en útsetning í mönnum við alla skammta sem hafa verið rannsakaðir.

Steinefnaútfelling í mjúkvæf (að undanskilinni steinefnamyndun í ósæð hjá hundum) og rangvöxtur í brjóski hjá rottum og hundum og rýrnun mjólkurkirtils hjá rottum gengu til baka að hluta til eða að fullu eftir 4 vikna meðferðarhlé.

Erdafitinib er hERG-hemill (intrinsic human ether-à-go-go-related gene blocker) með tilhneigingu til að valda taktruflunum sem leiddi til langvarandi endurskautunar (leiðrétt QT-bil) eftir skammta í bláæð hjá hundum og naggrísu sem höfðu verið svæfðir og eftir skammt til inntöku hjá hundum sem voru með meðvitund. Hámarksstærð skammta án áhrifa (no effect level) sýnir öryggismörk sem nema 2,4 miðað við klínískt óbundna hámarkspéttni í plasma við jafnvægi (C_{max} , u) við 9 mg skammt einu sinni á sólarhring.

Krabbameinsvaldandi verkun og stökkbreytandi áhrif

Langtíma dýrarannsóknir hafa ekki verið gerðar til að meta hugsanlega krabbameinsvaldandi verkun erdafitinibs. Erdafitinib var ekki talið valda eiturverkunum á erfðaeefni við hefðbundna mælingu á eiturverkunum á erfðaeefni í samræmi við gott verklag á rannsóknastofum.

Eiturverkanir á æxlun

Erdafitinib olli vansköpun og var fósturskemmandi hjá rottum við skammta sem voru minni en skammtar fyrir menn. Eiturverkanir á fóstur einkenndust af vansköpun útlíma og vansköpun á nokkrum helstu æðum, svo sem ósæðinni (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Frjósemi

Sérstakar dýrarannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar á erdafitinibi. Í þriggja mánaða almennu rannsókninni á eiturverkunum komu samt sem áður fram áhrif erdafitinibs á æxlunarfæri kvendýra (drep í gulbúi) hjá rottum við útsetningu sem var u.þ.b. svipuð og AUC hjá sjúklingum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 9 mg einu sinni á sólarhring.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Natríum kroskarmellósi
Magnesíumsterat (E572)
Mannitól (E421)
Meglúmín
Örkristallaður sellulósi (E460)

Filmuhúð (Opadry amb II)

Glýserólmónókaprýlókapat af gerð I
Pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta
Natríumlárylsúlfat
Talkúm
Títandíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)

Balversa 4 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Natríum kroskarmellósi
Magnesíumsterat (E572)
Mannitól (E421)
Meglúmín
Örkristallaður sellulósi (E460)

Filmuhúð (Opadry amb II)

Glýserólmónókaprýlókapat af gerð I
Pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta
Natríumlárylsúlfat
Talkúm
Títandíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

Balversa 5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Natríum kroskarmellósi
Magnesíumsterat (E572)
Mannitól (E421)
Meglúmín
Örkristallaður sellulósi (E460)

Filmuhúð (Opadry amb II)

Glýserólmónókaprýlókapat af gerð I
Pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta
Natríumlárylsúlfat
Talkúm

Títandíoxíð (E171)
Gult járnóxíð (E172)
Rautt járnóxíð (E172)
Svart járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Glös
4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas

HDPE glas með PP (pólýprópýlen) barnaöryggislæsingum og innsigli (induction seal liner). Hver askja inniheldur eitt glas með 28, 56 eða 84 filmuhúðuðum töflum.

3 mg tafla:

- Hver askja með 56 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 56 töflum.
- Hver askja með 84 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 84 töflum.

4 mg tafla:

- Hver askja með 28 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 28 töflum.
- Hver askja með 56 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 56 töflum.

5 mg tafla:

- Hver askja með 28 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 28 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 3 mg (GLAS)****1. HEITI LYFS**

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur
erdafitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af erdafitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið töfluna heila.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðum lyfjum skal farga í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1841/003 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/24/1841/004 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

balversa 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIDI Á GLASI 3 mg****1. HEITI LYFS**

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur
erdafitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 3 mg af erdafitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 töflur

84 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið töfluna heila.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 4 mg (GLAS)****1. HEITI LYFS**

Balversa 4 mg filmuhúðaðar töflur
erdafitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af erdafitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið töfluna heila.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðum lyfjum skal farga í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1841/008 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/24/1841/009 56 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

balversa 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIDI Á GLASI 4 mg****1. HEITI LYFS**

Balversa 4 mg filmhúðaðar töflur
erdafitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 4 mg af erdafitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 töflur

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið töfluna heila.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 5 mg (GLAS)****1. HEITI LYFS**

Balversa 5 mg filmuhúðaðar töflur
erdafitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af erdafitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið töfluna heila.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Ónotuðum lyfjum skal farga í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1841/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

balversa 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIDI Á GLASI 5 mg****1. HEITI LYFS**

Balversa 5 mg filmhúðaðar töflur
erdafitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af erdafitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið töfluna heila.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1841/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur

Balversa 4 mg filmuhúðaðar töflur

Balversa 5 mg filmuhúðaðar töflur

erdafitinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Balversa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Balversa
3. Hvernig nota á Balversa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Balversa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Balversa og við hverju það er notað

Balversa er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið erdafitinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast týrósinínásahemlar.

Balversa er notað hjá fullorðnum til meðferðar á þvagfæraþekjukrabbameini (krabbamein í þvagblöðru og þvagrás) sem er staðbundið og langt gengið (hefur dreift sér staðbundið) og er óskurðtækt (ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð) eða með meinvörpum (hefur dreift sér í aðra hluta líkamans).

Það er notað þegar krabbamein hefur:

- breytingar í genum fyrir vaxtarþáttarviðtaka trefjakímfrumna 3 (*FGFR3*) og
- versnað eftir meðferð sem kallast ónæmismeðferð.

Balversa á einungis að nota ef krabbameinsfrumur með breytingar í *FGFR3*-geni. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn mæla hvort þú sért með slíkar breytingar í *FGFR3*-geni – til að vera viss um að notkun lyfsins sé hentug.

Virka efnið í Balversa, erdafitinib, verkar með þeim hætti að það hamlar próteinum í líkamanum sem kallast FGFR týrósinínásar. Þetta hjálpar til við að hægja á eða stöðva vöxt krabbameinsfruma sem eru með óeðlilega *FGFR3* viðtaka af völdum breytinga í *FGFR3*-geninu.

2. Áður en byrjað er að nota Balversa

Ekki má nota Balversa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir erdafitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Balversa er notað ef þú:

- ert með hækkuð gildi fosfats í blóði
- ert með sjón- eða augnkvilla
- ert þunguð
- ert kona sem getur orðið þunguð

Augnkvillar (sjón)

Balversa eykur hættu á miðlægum vessandi sjónukvilla (sjúkdómur þar sem vökvi safnast fyrir þannig að sjónudepillinn, miðhluti sjónhimmunnar aftast í auganu, losnar frá og veldur þokusýn og brenglaðri sjón). Hættan á miðlægum vessandi sjónukvilla er meiri hjá einstaklingum 65 ára og eldri.

- Áður en meðferð er hafin með Balversa ferðu í ítarlegt augnpróf, þ.m.t. sjónpróf, skoðun á sjónhimnu og uppbyggingu augans.
- Læknirinn fylgist náið með augunum með því að gera augnskoðun mánaðarlega fyrstu 4 mánuði meðferðarinnar og á 3 mánaða fresti eftir það.
- Ef þú færð einhver einkenni sem benda til þess að sjónin sé óeðlileg framkvæmir læknirinn augnskoðun án tafar.
- Láttu lækninn vita ef fram koma einhver einkenni um miðlægan vessandi sjónukvilla, þ.m.t. þokusýn eða skert hliðarsjón, dökkur punktur í miðjusjón, brengluð miðjusjón, þar sem línur virðast vera bognar og sveigðar, hlutir virðast minni eða lengra í burtu en þeir í raun eru, litir virðast upplitaðir, augngrugg eða agnir sem fara fyrir sjónsviðið, glampar eða að finnast eins og horft sé í gegnum gluggatjald. Sjá einnig kafla 4 í „Mikilvægustu aukaverkanirnar“.
- Ef þú færð miðlægan vessandi sjónukvilla meðan á meðferð með Balversa stendur getur læknirinn þurft að stöðva meðferðina tímabundið. Meðferðin verður stöðvuð fyrir fullt og allt ef einkennin ganga ekki til baka innan 4 vikna eða ef þau eru mjög svæsin.

Meðan á meðferð með Balversa stendur skaltu nota augndropa eða gel reglulega til að koma í veg fyrir og meðhöndla augnþurrk.

Há gildi fosfats í blóðinu (blóðfosfathækkun)

Balversa getur valdið hækkun á gildum fosfats (blóðfosfathækkun) í blóðinu. Þetta er þekkt aukaverkun Balversa sem kemur yfirleitt fram á fyrstu vikunum eftir að meðferð hefst. Þetta getur leitt til uppsöfnunar steinefna, svo sem kalsíums, í mjúkvefjum, húðkölkunar (uppsöfnunar kalsíums í húðinni sem veldur hörðum hnútum eða hnúðum) og húðkölkunar án þvageitrunar (mjög sjaldgæfur húðkvilli sem veldur sársaukafullum sárum í húð vegna uppsöfnunar kalsíums í æðum).

- Læknirinn fylgist með gildum fosfats í blóði meðan á meðferð stendur. Hann gæti ráðlagt þér að takmarka neyslu fæðu sem inniheldur mikið fosfat og forðast notkun lyfja sem geta hækkað gildi fosfats.
- Ekki er mælt með að taka bætiefni sem innihalda D-vítamín meðan á meðferð með Balversa stendur þar sem það getur einnig valdið hærri gildum fosfats og kalsíums.
- Ef þú ert með of há gildi fosfats í blóðinu, getur læknirinn lagt til að þú takir lyf til að ná stjórn á þessu.
- Ef þú færð há gildi fosfats getur læknirinn þurft að aðlaga skammtinn af Balversa eða hætta meðferð fyrir fullt og allt.
- Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð eftirfarandi einkenni, sem geta verið einkenni blóðfosfathækkunar:
 - sársaukafullar húðskemmdir
 - sinadrátt
 - dofa, eða
 - náladofa í kringum munninn.

Húð

Þú getur fengið kláða, húðþurrk eða roða, þrota, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum og fótum (handa-fótaheilkenni) meðan á meðferð með Balversa stendur. Þú skalt fylgjast vel með húðinni og

forðast útsetningu fyrir sólarljósi að óþörfu og forðast mikla sápunotkun og tíðar baðferðir. Þú skalt nota rakakrem reglulega og forðast notkun vara sem innihalda ilmefni.

Ljósnaemi

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sólarljósi meðan á meðferð með Balversa stendur. Þetta getur valdið húðskemmdum. Þú skalt fara varlega og gera varúðarráðstafanir þegar þú ert í sól. Varúðarráðstafanir geta falist í því að vera í fatnaði sem hylur húðina og að nota sólarvörn til að verja þig gegn skaðlegum geislum sólar.

Neglur

Neglur geta losnað frá naglabeði, þú getur fengið húðsýkingu í kringum nöglinna eða mislitun orðið á nögglum meðan á meðferð með Balversa stendur. Þú skalt fylgjast með nögglunum m.t.t. einkenna sýkingar og nota fyrirbyggjandi meðferð varðandi neglurnar eins og að gæta hreinlætis og nota naglaherði.

Slímhúð

Þú getur fengið munnþurrk og munnsár meðan á meðferð með Balversa stendur. Þú skalt viðhalda góðri tannhirðu og forðast neyslu á krydduðum og/eða súrum mat meðan á meðferð með Balversa stendur.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglingum. Það er vegna þess að takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun Balversa hjá þessum aldurshópi. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.

Notkun annarra lyfja samhliða Balversa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Notkun Balversa samhliða ákveðnum lyfjum getur haft áhrif á hvernig Balversa virkar og getur valdið aukaverkunum.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni meðferðar með Balversa með því að draga úr magni Balversa í blóði:

- carbamazepin (notað við flogaveiki)
- rifampicin (notað við berklum)
- phenytoin (notað við flogaveiki)
- jóhannesarjurt (notað við þunglyndi)

Eftirfarandi lyf geta aukið hættu á aukaverkunum Balversa með því að auka magn Balversa í blóði:

- fluconazol (notað við sveppasýkingum)
- itraconazol (notað við sveppasýkingum)
- ketoconazol (notað við sveppasýkingum)
- posaconazol (notað við sveppasýkingum)
- voriconazol (notað við sveppasýkingum)
- miconazol (notað við sveppasýkingum)
- ceritinib (notað við lungnakrabbameini)
- clarithromycin (notað við sýkingum)
- telithromycin (notað við sýkingum)
- elvitegravir (notað við HIV-sýkingu)
- ritonavir (notað við HIV-sýkingu)
- paritaprevir (notað við lifrabólgu)
- saquinavir (notað við HIV-sýkingu)
- nefazodone (notað við þunglyndi)
- nelfinavir (notað við HIV-sýkingu)
- tipranavir (notað við HIV-sýkingu)
- lopinavir (notað við HIV-sýkingu)
- amiodaron (notað við taktruflunum)
- piperin (notað sem bætiefni)

Balversa getur aukið hættu á aukaverkunum annarra lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóði. Þetta eru m.a.:

- midazolam (notað við flogum)
- getnaðarvarnarhormón
- colchicin (notað við þvagsýrugigt)
- digoxin (notað við ákveðnum gerðum takttruflana eða hjartabilun)
- dabigatran (blóðþynningarlyf)
- apixaban (blóðþynningarlyf)

Notkun Balversa með mat

Ekki taka Balversa ásamt greipaldini eða beiskjuappelsínunum – þetta felur í sér að borða ávextina, drekka safann eða neyslu bætiefna sem gætu innihaldið þessa ávexti. Þetta er vegna þess að þessir ávextir geta aukið magn Balversa í blóði.

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf

Við meðgöngu eða brjóstagjöf grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum **áður** en lyfið er notað.

Upplýsingar fyrir konur

- Meðganga
 - Balversa getur haft skaðleg áhrif á ófætt barnið.
 - Þú skalt ekki taka Balversa á meðgöngu nema að læknirinn segi þér að gera það.
 - Koma á í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Balversa stendur og í 1 mánuð eftir að síðasti skammturinn hefur verið tekinn.
 - Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð.
- Þungunarpróf
 - Læknirinn biður þig um að taka þungunarpróf áður en meðferð með Balversa er hafin.
- Getnaðarvarnir
 - Balversa getur dregið úr virkni sumra getnaðarvarnalyfja. Ráðfærðu þig við lækninn um viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Balversa stendur. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Balversa stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir að henni lýkur.
- Brjóstagjöf
 - Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Balversa stendur og í 1 mánuð eftir að síðasti skammturinn hefur verið tekinn.

Upplýsingar fyrir karla

Karlar verða að nota örugga getnaðarvörn (smökk) meðan á meðferð með Balversa stendur og í 1 mánuð eftir að síðasti skammturinn hefur verið tekinn. Að auki má ekki gefa eða geyma sæði meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt.

Akstur og notkun véla

Greint hefur verið frá augnkvillum hjá sjúklingum sem hafa notað Balversa. Ef þú finnur fyrir vandamálum sem hafa áhrif á sjónina, skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar fyrr en sjónin er aftur orðin eðlileg.

Balversa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Balversa

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

Lækinnirinn mun finna út hæfilegan skammt og hversu oft þú átt að taka lyfið.

- Ráðlagður upphafsskammtur af Balversa er 8 mg til inntöku einu sinni á sólarhring.
 - Þú gætir þurft að taka eina 5 mg töflu og eina 3 mg töflu eða tvær 4 mg töflur til að fá þennan skammt.

Eftir u.þ.b. 2 vikna meðferð með Balversa mun lækinnirinn taka blóðsýni. Það er gert til að athuga gildi fosfats í blóðinu.

- Út frá niðurstöðum blóðsýnis og hvort þú færð aukaverkanir eða ekki gæti lækinnirinn ákveðið að auka skammtinn í 9 mg á sólarhring.

Lækinnirinn gæti einnig ákveðið að minnka skammtinn ef fram koma ákveðnar aukaverkanir eins og sár í munni, roði, þroti, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum og fótum, losnun nagla frá naglabæði, há gildi fosfats í blóðinu.

Notkun lyfsins

- Gleypa á Balversa töflurnar heilar.
- Lyfið má taka með eða án matar.
- Reyndu að taka lyfið alltaf á sama tíma hvern dag. Það auðveldar þér að muna eftir að taka lyfið.
- Við uppköst á ekki að taka aðra töflu. Taka á næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur er tekinn af Balversa, hafðu samband við lækinn eða farðu tafarlaust á næstu bráðamóttöku.

Ef gleymist að taka Balversa

- Ef skammtur gleymist skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því sama dag. Taktu næsta skammt af Balversa á venjulegum tíma næsta dag.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Balversa

Ekki á að hætta að taka lyfið nema að lækinnirinn ákveði það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mikilvægustu aukaverkanirnar

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af neðangreindum alvarlegum aukaverkunum:

Miðlægur vessandi sjónukvilli (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Eftirfarandi einkenni geta verið merki um miðlægan vessandi sjónukvilla:

- þokusýn eða skert hliðarsjón
- dökkur punktur í miðjusjón
- brengluð miðjusjón, þar sem línur virðast vera bognar og sveigðar
- hlutir virðast minni eða lengra í burtu en þeir í raun eru

- litir virðast upplitaðir
- augngrugg eða agnir sem fara fyrir sjónsviðið, glampar eða að finnast eins og horft sé gegnum gluggatjald

Blóðfosfathækkun (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Eftirfarandi einkenni getur verið merki um blóðfosfathækkun:

- há gildi fosfats í blóðinu

Naglakvillar (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Eftirfarandi einkenni geta verið merki um naglakvilla:

- losnun nagla frá naglabeði (naglarlos)
- húðsýking í kringum nöglina (naglgerðisbólga)
- léleg naglamyndun (naglakvilli)
- mislitun nagla

Húðkvillar (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Eftirfarandi einkenni geta verið merki um húðkvilla:

- roði, þroti, flögnun eða eymsli, aðallega á höndum og fótum (handa-fótaheilkenni)
- hármisur
- húðþurrkur

Kvillar í slímhúð (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Eftirfarandi einkenni geta verið merki um kvilla í slímhúð:

- sár í munni (munnbólga)
- munnþurrkur

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum miðlægs vessandi sjónukvilla, blóðfosfathækkunar, naglakvilla, húðkvilla eða kvilla í slímhúð. Læknirinn gæti sagt þér að hætta að taka Balversa eða vísað þér til augnlæknis ef þú finnur fyrir augnkvillum eða sjóntruflunum.

Aðrar aukaverkanir geta komið fram með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- minnkuð matarlyst
- breyting á bragðskyni á þann hátt að finna málmbragð af mat eða finnast hann súr eða beiskur (bragðskynstruflun)
- þyngdartap
- hægðatregða
- ógleði
- uppköst
- magaverkur
- augnþurrkur
- slappleiki og mikil þreyta
- lágt gildi natríums í blóði (blóðnatríumlækkun)
- hækkað gildi kreatíníns í blóði (hækkað kreatínín)
- hækkað gildi lifrarensímsins alanín-aminótransferasa í blóðinu (hækkun ALAT)
- hækkað gildi lifrarensímsins aspartat-aminótransferasa í blóðinu (hækkun ASAT)
- lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- blóðnasir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- verkir í nöglum
- rákir eða klofningur í nögl eða nöglum
- mjög þurr húð

- sprungin húð, þykkun eða flagnandi húð
- kláði eða húðkláði með útbrotum (exem)
- óeðlilegur vöxtur eða útlit húðarinnar
- útbrot
- þurr eða þrútin augu (tárubólga)
- sár eða bólga í fremri hluta augna (hornhimna)
- ský yfir augasteini augans (augasteinsský)
- rauð eða þrútin augnlok
- tárarennslí
- há gildi kalsíums í blóði
- lág gildi fosfats í blóði
- nefþurrkur
- meltingartregða (meltingartruflun)
- skyndileg skerðing á nýrnastarfsemi
- há gildi kalkkirtilhormóns (kalkvakaóhóf)
- nýrnabilun
- skert nýrnastarfsemi
- lifrarskaði (lifrarfrumueyðing)
- óeðlileg lifrarstarfsemi
- há gildi bilirúbíns í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blæðing undir nögl
- óþægindi í nögl eða verkur
- húðviðbrögð
- þynning húðar
- roði í lófum
- þurrkur í himnum (þ.m.t. í nefi, munni, augum og leggöngum)
- kalkútfellingar í æðunum sem geta leitt til blóðtappa, sára í húð og alvarlegra sýkinga

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú færð einhverjar af ofangreindum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Balversa getur valdið hraðari vexti eða óreglulegum vexti eða skemmdum í mjaðmarlið hjá börnum (<18 ára). Hafðu samband við lækinn ef þú eða barnið þitt færð verk í mjöðm eða hné eða farið að haltra án þess að skýring sé á því.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Balversa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin hefur orðið fyrir hnjaski eða ef átt hefur verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Balversa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er erdafitinib.
- Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg, 4 mg eða 5 mg af erdafitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Natríum kroskarmellósi, magnesíumsterat (E572), mannitól (E421), meglúmín og örkristallaður sellulósi (E460).
 - Filmuhúð (Opadry amb II): Glýserólmónókaprýlókapat af gerð I, pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta, natríumlárylsúlfat, talkúm, titandíoxíð (E171), gult járnóxið (E172), rautt járnóxið (E172) (einungis fyrir 4 mg og 5 mg töflur), svart járnóxið (E172) (einungis fyrir 5 mg töflur).

Lýsing á útliti Balversa og pakkningastærðir

Balversa 3 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, hringlaga og tvíkúptar töflur með „3“ ígreipt á annarri hliðinni og „EF“ á hinn hliðinni.

Balversa 4 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, hringlaga og tvíkúptar töflur með „4“ ígreipt á annarri hliðinni og „EF“ á hinn hliðinni.

Balversa 5 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, hringlaga og tvíkúptar töflur með „5“ ígreipt á annarri hliðinni og „EF“ á hinn hliðinni.

Balversa filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í glasi með barnaöryggislæsingu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Glas:

Töflurnar eru fáanlegar í plastglasi með barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 28, 56 eða 84 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur eitt glas.

3 mg tafla:

- Hver askja með 56 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 56 töflum.
- Hver askja með 84 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 84 töflum.

4 mg tafla:

- Hver askja með 28 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 28 töflum.
- Hver askja með 56 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 56 töflum.

5 mg tafla:

- Hver askja með 28 filmuhúðuðum töflum inniheldur eitt glas með 28 töflum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen

Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.