

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter
Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter
Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg erdafitinib.

Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg erdafitinib.

Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg erdafitinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

3 mg tabletter

Gul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett, 7,6 mm i diameter, preget med "3" på den ene siden og "EF" på den andre siden.

4 mg tabletter

Oransje, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett, 8,1 mm i diameter, preget med "4" på den ene siden og "EF" på den andre siden.

5 mg tabletter

Brun, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett, 8,6 mm i diameter, preget med "5" på den ene siden og "EF" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Balversa som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Balversa bør startes og overvåkes av en lege med erfaring innen bruk av kreftbehandlinger.

Før bruk av Balversa må legen få bekreftelse på (en) spesifikk(e) FGFR3-genforandring(er) (se pkt. 5.1) vurdert med CE-merket medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk (IVD) tiltenkt dette formålet. Dersom CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert analyse brukes.

Dosering

Den anbefalte startdosen av Balversa er 8 mg oralt én gang daglig.

Denne dosen skal opprettholdes og serumfosfatnivået skal måles mellom 14 til 21 dager etter behandlingsstart. Dosen opptitreres til 9 mg én gang daglig dersom serumfosfatnivået er < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l), og det ikke foreligger legemiddelrelatert toksisitet. Dersom fosfatnivået er 9,0 mg/dl eller høyere følges de aktuelle doseendringene i tabell 2. Etter dag 21 skal serumfosfatnivået ikke brukes som veiledende for beslutning om opptitrering.

Ved oppkast når som helst etter inntak av Balversa, skal neste dose tas neste dag.

Behandlingsvarighet

Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Glemt dose

Dersom en dose av Balversa glemmes, kan den tas så snart som mulig. Den faste døgndoseplanen for Balversa skal gjenopptas neste dag. Det skal ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

Dosereduksjon og håndtering av bivirkninger

For anbefalt dosereduksjonsplan, se tabell 1 til 5.

Tabell 1: Balversa dosereduksjonsplan

Dose	1. dose-reduksjon	2. dose-reduksjon	3. dose-reduksjon	4. dose-reduksjon	5. dose-reduksjon
9 mg → (f.eks. tre 3 mg tabletter)	8 mg (f.eks. to 4 mg tabletter)	6 mg (to 3 mg tabletter)	5 mg (én 5 mg tablett)	4 mg (én 4 mg tablett)	Seponer
8 mg → (f.eks. to 4 mg tabletter)	6 mg (to 3 mg tabletter)	5 mg (én 5 mg tablett)	4 mg (én 4 mg tablett)	Seponer	

Håndtering av hyperfosfatemi

Hyperfosfatemi er en forventet, forbigående farmakodynamisk effekt av FGFR-hemmere (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Fosfatkonsentrasjonen skal måles før første dose og deretter overvåkes månedlig. Ved forhøyet fosfatkonsentrasjon hos pasienter som behandles med Balversa, skal retningslinjene for doseendring i tabell 2 følges. Ved vedvarende forhøyet fosfatkonsentrasjon bør tillegg av en kalsiumfri fosfatbinder (f.eks. sevelamerkarbonat) vurderes ved behov (se tabell 2).

Tabell 2: Anbefalte doseendringer basert på serumfosfatkonsentrasjon ved bruk av Balversa etter opptitrering

Serumfosfatkonsentrasjon	Håndtering av Balversa
Ved fosfatkonsentrasjon $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), begrensn fosfatinntak til 600-800 mg/døgn.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Fortsett Balversabehandling. Start med fosfatbinder sammen med mat til fosfatnivået er < 7,00 mg/dl. En dosereduksjon skal iverksettes ved vedvarende serumfosfatnivå $\geq 7,00$ mg/dl i en periode på 2 måneder eller i nærvær av andre bivirkninger eller andre elektrolyttforstyrrelser relatert til langvarig hyperfosfatemi.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Hold tilbake Balversabehandling til serumfosfatnivået returnerer til < 7,00 mg/dl (ukentlig måling anbefales). Start med fosfatbinder sammen med mat til serumfosfatnivået returnerer til < 7,00 mg/dl. Gjenoppta behandling på samme dosenivå (se tabell 1). En dosereduksjon skal iverksettes ved vedvarende serumfosfatnivå $\geq 9,00$ mg/dl i en periode på 1 måned eller i nærvær av andre bivirkninger eller andre elektrolyttforstyrrelser relatert til langvarig hyperfosfatemi.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Hold tilbake Balversabehandling til serumfosfatnivået returnerer til < 7,00 mg/dl (ukentlig måling anbefales). Gjenoppta behandling på første reduserte dosenivå (se tabell 1). Ved vedvarende serumfosfatnivå $\geq 10,00$ mg/dl i > 2 uker, skal Balversa seponeres permanent. Medisinsk behandling av symptomer som klinisk relevant (se pkt. 4.4).
Signifikant endring fra <i>baseline</i> i nyrefunksjon eller hypokalsemi av grad 3 grunnet hyperfosfatemi.	Balversa skal seponeres permanent. Medisinsk behandling som klinisk relevant.

Håndtering av øyesykdom

Behandling med Balversa skal seponeres eller endres basert på erdafitinibrelatert toksisitet som beskrevet i tabell 3.

Tabell 3: Retningslinjer for håndtering av øyesykdommer ved bruk av Balversa

Alvorlighetsgrad	Håndtering av Balversadose
Grad 1 Asymptomatisk eller milde symptomer; kun kliniske eller diagnostiske observasjoner, eller unormal Amsler-gittertest.	Henvis til øyeundersøkelse. Dersom øyeundersøkelse ikke kan gjennomføres innen 7 dager, tilbakeholdes Balversa til det kan gjennomføres. Dersom øyeundersøkelse ikke viser tegn på øyetoksisitet, fortsettes Balversa på samme dosenivå. Dersom diagnosen fra øyeundersøkelse er keratitt eller retinaforandringer (f.eks. CSR ^a), tilbakeholdes Balversa til dette har opphørt. Dersom reversert på øyeundersøkelse innen 4 uker, gjenopptas med neste lavere dose. Når Balversa gjenopptas skal det overvåkes for tilbakefall hver 1.-2. uke i én måned, og deretter som klinisk relevant. Doseøkning vurderes i fravær av tilbakefall.
Grad 2 Moderat; begrenser alderstilpassede instrumentelle daglige aktiviteter (ADL).	Hold umiddelbart tilbake Balversa og henvis til øyeundersøkelse. Dersom det ikke er tegn på øyetoksisitet, gjenopptas erdafitinib-behandling med neste lavere dosenivå ved opphør. Dersom reversert (komplett opphør eller stabilisering og asymptomatisk) på øyeundersøkelse innen 4 uker, gjenopptas Balversa med neste lavere dosenivå. Når Balversa gjenopptas skal det overvåkes for tilbakefall hver 1.-2. uke i én måned, og deretter som klinisk relevant.
Grad 3 Alvorlig eller medisinsk signifikant, men ikke direkte synstruende; begrenser egenpleie-ADL.	Hold umiddelbart tilbake Balversa og henvis til øyeundersøkelse. Dersom reversert (komplett opphør eller stabilisering og asymptomatisk) innen 4 uker, kan Balversa gjenopptas med 2 dosenivåer lavere. Når Balversa gjenopptas skal det overvåkes for tilbakefall hver 1.-2. uke i én måned, og deretter som klinisk relevant. Permanent seponering av Balversa skal vurderes ved tilbakefall.
Grad 4 Synstruende konsekvenser; blindhet (20/200 eller verre).	Seponer Balversa permanent. Overvåk til komplett opphør eller stabilisering.

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

Negle-, hud- og slimhinneforandringer

Negle-, hud- og slimhinneforandringer har blitt observert med Balversa. Behandling med Balversa skal seponeres eller endres basert på erdafitinib-relatert toksisitet som beskrevet i tabell 4.

Tabell 4: Anbefalte doseendringer for negle-, hud- og slimhinnebivirkninger ved bruk av Balversa

Alvorlighetsgrad av bivirkning	Balversa
Neglesykdom	Håndtering av Balversadose
Grad 1	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
Grad 2	Hold tilbake Balversa med revurdering innen 1-2 uker. Dersom første forekomst og bedring til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> innen 2 uker, gjenopptas med samme dose. Dersom tilbakefall eller > 2 uker før bedring til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> , gjenopptas med neste lavere dose.
Grad 3	Hold tilbake Balversa med revurdering innen 1-2 uker. Når bedret til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> , gjenopptas med neste lavere dose.
Grad 4	Seponer Balversa.

Tørr hud og hudtoksisitet	
Grad 1	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
Grad 2	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
Grad 3	Hold tilbake Balversa (i opptil 28 dager), med ukentlig revurdering av klinisk tilstand. Når bedret til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> , gjenopptas med neste lavere dose.
Grad 4	Seponer Balversa.
Oral mukositt	
Grad 1	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
Grad 2	Hold tilbake Balversa dersom pasienten har andre samtidige erdafitinib-relaterte bivirkninger av grad 2. Hold tilbake Balversa dersom pasienten allerede har fått symptomhåndtering i mer enn en uke. Dersom Balversa tilbakeholdes, revurderes innen 1-2 uker. Dersom første forekomst av toksisitet og bedring til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> innen 2 uker, gjenopptas med samme dose. Dersom tilbakefall eller > 2 uker før bedring til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> , gjenopptas med neste lavere dose.
Grad 3	Hold tilbake Balversa med revurdering av klinisk tilstand innen 1-2 uker. Når bedret til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> , gjenopptas med neste lavere dose.
Grad 4	Seponer Balversa.
Munntørhet	
Grad 1	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
Grad 2	Fortsett med Balversa i nåværende dose.
Grad 3	Hold tilbake Balversa (i opptil 28 dager), med ukentlig revurdering av klinisk tilstand. Når bedret til $\leq$ grad 1 eller <i>baseline</i> , gjenopptas med neste lavere dose.

Tabell 5: Anbefalt doseendringer for andre bivirkninger ved bruk av Balversa

Andre bivirkninger^a	
Grad 3	Hold tilbake Balversa til toksisitet bedres til grad 1 eller <i>baseline</i> , deretter kan Balversa gjenopptas med neste lavere dose.
Grad 4	Seponer permanent.

^a Dosejustering gradert ved bruk av *the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAEv5.0).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ingen data på bruk av Balversa hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Alternativ behandling skal vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Begrensede data er tilgjengelige på bruk av Balversa hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alternativ behandling skal vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering anses nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Begrensede data er tilgjengelige hos pasienter eldre enn 85 år.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke erdafitinib i den pediatriske populasjonen til behandling av urotelialt karsinom. Sikkerhet og effekt av erdafitinib hos barn og ungdom (< 18 år) er ikke fastslått. Tilgjengelige sikkerhetsdata er beskrevet i pkt. 4.8.

Administrasjonsmåte

Balversa er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med eller uten mat til omtrent samme tid hver dag.

Grapefrukt og bitterappelsiner (pomerans) skal unngås ved bruk av Balversa, på grunn av sterk CYP3A4-hemming (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Øyesykdommer

Før oppstart av Balversa skal det foretas en *baseline* øyeundersøkelse, inkludert en Amsler-gittertest, funduskopi, test av synsskarphet og hvis tilgjengelig, optisk koherenstomografi (OCT).

Balversa kan forårsake øyesykdommer, inkludert sentral serøs retinopati (CSR) (en gruppebetegnelse som omfatter løsning av retinapigmentepitel (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED)) som medfører synsfeltdefekt (se pkt. 4.7 og 4.8). Total insidens av sentral serøs retinopati var høyere hos pasienter ≥ 65 år (33,3 %) sammenlignet med pasienter < 65 år (28,8 %). RPED-hendelser ble rapportert hyppigere hos pasienter ≥ 65 år (6,3 %) sammenlignet med pasienter < 65 år (2,1 %). Nøye klinisk overvåking er anbefalt hos pasienter fra 65 års alder og hos pasienter med klinisk signifikante øyesykdommer, slik som retinasykdommer, inkludert men ikke begrenset til, sentral serøs retinopati, makula-/retinadegenerasjon, diabetisk retinopati og tidligere retinaløsning (se pkt. 4.8).

Symptomer på tørre øyne oppstod hos 16,7 % av pasientene under behandling med Balversa, og var av grad 3 eller 4 hos 0,3 % av pasientene (se pkt. 4.8). Alle pasienter skal få profylakse mot eller behandling av tørre øyne med lindrende øyemidler (f.eks. kunstig tårevæske, fuktgivende eller smørende øyegeler eller salver) minst hver 2. time i våken tilstand. Alvorlig behandlingsrelatert tørre øyne skal evalueres av en øyelege.

Det skal foretas månedlige øyeundersøkelser, inkludert en Amsler-gittertest, de første 4 behandlingsmånedene og deretter hver 3. måned, og snarlig ved eventuelle synssymptomer (se pkt. 4.2). Dersom avvik observeres, skal behandlingsretningslinjene i tabell 3 følges. Øyeundersøkelse skal omfatte vurdering av synsskarphet, spaltelampeundersøkelse, funduskopi og optisk koherenstomografi. Tett overvåking, inkludert kliniske øyeundersøkelser, skal foretas hos pasienter som har gjenopptatt behandling med Balversa etter en øyebivirkning.

Når CSR oppstår skal Balversa holdes tilbake og seponeres permanent dersom det ikke opphører innen 4 uker eller ved alvorlighetsgrad 4. Ved øyebivirkninger følges retningslinjene for doseendring (se pkt. 4.2, Håndtering av øyesykdom).

Hyperfosfatemi

Balversa kan forårsake hyperfosfatemi. Langvarig hyperfosfatemi kan føre til bløtvevsmineralisering, kutan kalsinose, ikke-uremisk kalsifylaksi, hypokalsemi, anemi, sekundær hyperparatyreose, muskelkramper, anfallsaktivitet, QT-intervallforlengelse og arytmier. Hyperfosfatemi ble rapportert tidlig under Balversabehandling, og de fleste hendelser oppsto de første 3-4 månedene og hendelser av grad 3 oppsto den første måneden.

Det skal overvåkes for hyperfosfatemi under behandlingen. Fosfatinntak via kosthold skal begrenses (600-800 mg daglig), og samtidig bruk av legemidler som kan øke serumfosfatnivået skal unngås ved serumfosfatnivåer $\geq 5,5$ mg/dl (se pkt. 4.2). Vitamin D-tilskudd er ikke anbefalt hos pasienter som får erdafitinib, på grunn av mulig bidrag til økte serumfosfat- og kalsiumnivåer.

Dersom serumfosfat er over 7,0 mg/dl, skal det vurderes å legge til en oral fosfatbinder til serumfosfatnivået returnerer til $< 7,0$ mg/dl. Det skal vurderes å tilbakeholde, redusere dosen eller seponere Balversa permanent basert på varighet og alvorlighetsgrad av hyperfosfatemi i henhold til tabell 2 (se pkt. 4.2).

Bruk sammen med legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet

Forsiktighet anbefales ved bruk av Balversa sammen med legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet eller legemidler med potensial til å indusere torsades de pointes, som klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, ibutilid), antiarytmika, makrolidantibiotika, SSR-er (f.eks. citalopram, escitalopram), metadon, moksifloksacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol og tioridazin).

Hypofosfatemi

Hypofosfatemi kan oppstå under behandling med Balversa. Serumfosfatnivået skal overvåkes under erdafitinibbehandling og behandlingspauser for erdafitinib. Dersom serumfosfatnivået faller under det normale, skal fosfatsenkende behandling og kostholdsrestriksjoner for fosfat (hvis aktuelt) seponeres. Alvorlig hypofosfatemi kan fremstå med forvirring, krampeanfall, fokale nevrologiske funn, hjertesvikt, respirasjonssvikt, muskelsvakhet, rabdomyolyse og hemolytisk anemi. For doseendringer, se pkt. 4.2. Hypofosfatemireaksjoner var av grad 3-4 hos 1,0 % av pasientene.

Neglesykdommer

Neglesykdommer, inkludert onykolyse, misfarging av negler og paronyki, er svært vanlig ved behandling med Balversa (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på negletoksisitet. Pasienter skal informeres om forebyggende behandling, slik som gode hygienevaner, reseptfri negleforsterker ved behov og overvåking for tegn på infeksjon. Behandling med Balversa skal seponeres eller endres basert på erdafitinib-relatert toksisitet som beskrevet i tabell 4.

Hudsykdommer

Hudsykdommer, inkludert tørr hud, palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)-syndrom, alopecia og pruritus, er svært vanlig ved behandling med Balversa (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes og gis støttebehandling, slik som å unngå unødvendig eksponering for sollys og overdreven bruk av såpe og bading. Pasienter skal bruke fuktighetskrem regelmessig og unngå parfymerte produkter. Behandling med Balversa skal seponeres eller endres basert på erdafitinib-relatert toksisitet som beskrevet i tabell 4.

Fotosensitivitetsreaksjoner

Det skal utvises forsiktighet med soleksponering ved å bruke beskyttende klær og/eller solkrem, på grunn av mulig risiko for fototoksisitetsreaksjoner forbundet med behandling med Balversa.

Slimhinnesykdommer

Stomatitt og munntørrhet er svært vanlig ved behandling med Balversa (se pkt. 4.8). Pasienter skal anbefales å oppsøke helsepersonell dersom symptomene forverres. Pasienter skal overvåkes og gis støttebehandling, slik som god munnhygiene, munnskylling med natron 3 eller 4 ganger daglig ved behov og å unngå sterk og/eller syrlig mat. Behandling med Balversa skal seponeres eller endres basert på erdafitinib-relatert toksisitet som beskrevet i tabell 4.

Laboratorieprøver

Kreatininøkninger, hyponatremi, transaminaseøkninger og anemi har blitt rapportert hos pasienter som får Balversa (se pkt. 4.8). Komplet blodtelling og serumkjemi skal tas regelmessig under behandling med Balversa for å overvåke for disse endringene.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Basert på virkningsmekanismen og funn i reproduksjonsstudier på dyr, er erdafitinib embryotoksisk og teratogent (se pkt. 5.3). Gravide kvinner skal informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Kvinnelige pasienter som kan bli gravide skal rådes til å bruke svært sikker prevensjon før og under behandling, og i 1 måned etter siste dose (se pkt. 4.6). Mannlige pasienter skal rådes til å bruke sikker prevensjon (f.eks. kondom) og ikke donere eller få oppbevart sæd under behandling med og i 1 måned etter siste dose av Balversa (se pkt. 4.6).

Graviditetstest med en svært sensitiv test før oppstart med Balversa er anbefalt hos kvinner som kan bli gravide.

Kombinasjon med sterke eller moderate CYP2C9- eller CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av Balversa og moderate CYP2C9- eller sterke CYP3A4-hemmere krever dosejustering (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med sterke eller moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av Balversa og sterke CYP3A4-induktorer er ikke anbefalt. Samtidig bruk av Balversa og moderate CYP3A4-induktorer krever dosejustering (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med hormonelle antikonseptiva

Samtidig bruk av Balversa kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva. Pasienter som bruker hormonelle antikonseptiva skal rådes til å bruke alternativ prevensjon som ikke påvirkes av enzyminduktorer (f.eks. ikke-hormonell intrauterin enhet) eller ikke-hormonell tilleggsprevensjon (f.eks. kondom) under behandling med og til 1 måned etter siste dose av Balversa (se pkt. 4.5 og 4.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som "natriumfri".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på Balversa

Moderate CYP2C9- eller sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av en moderat CYP2C9- eller sterk CYP3A4-hemmer øker erdafitinib-eksponeringen og kan medføre økt legemiddelrelatert toksisitet. I forhold til erdafitinib alene var erdafitinibs gjennomsnittsfaktor (90 % KI) for $C_{\max}$ og AUC_{∞} henholdsvis 121 % (99,9, 147) og 148 % (120, 182) ved samtidig bruk av flukonazol, en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hemmer. $C_{\max}$ for erdafitinib var 105 % (90 % KI: 86,7, 127) og AUC_{∞} var 134 % (90 % KI: 109, 164) ved samtidig bruk av itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer og P-gp-hemmer, i forhold til erdafitinib alene. Alternative legemidler med ingen eller minimalt enzymhemningspotensial bør vurderes. Dersom Balversa brukes samtidig med en moderat CYP2C9- eller sterk CYP3A4-hemmer (slik som itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klaritromycin, telitromycin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sakonavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron, piperin), skal Balversadosen reduseres til neste lavere dose basert på tolerabilitet (se pkt. 4.2). Dersom den moderate CYP2C9- eller sterke CYP3A4-hemmeren seponeres, kan Balversadosen justeres som tolerert (se pkt. 4.4).

Grapefrukt og bitterappelsiner skal unngås ved bruk av Balversa, på grunn av sterk CYP3A4-hemming (se pkt. 4.2).

Sterke eller moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av karbamazepin, en sterk CYP3A4- og svak CYP2C9-induktor, medfører redusert erdafitinib-eksponering. Gjennomsnittsfaktor for $C_{\max}$ og AUC_{∞} for erdafitinib var henholdsvis 65,4 % (90 % KI: 60,8, 70,5) og 37,7 % (90 % KI: 35,4, 40,2) ved samtidig bruk av karbamazepin, i forhold til erdafitinib alene. Samtidig bruk av Balversa og sterke CYP3A4-induktorer (slik som

apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt) skal unngås. Dersom Balversa brukes samtidig med en moderat CYP3A4-induktor (slik som dabrafenib, bosentan, kenobamat, elagoliks, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, peksidartinib, fenobarbital, primidon, repotrektinib, rifabutin, sotorasib, telotristatetyl), skal dosen økes forsiktig med 1 til 2 mg og justeres gradvis hver andre til tredje uke basert på klinisk overvåking for bivirkninger, men ikke overskrider 9 mg. Dersom den moderate CYP3A4-induktoren seponeres, kan Balversadosen justeres som tolerert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Effekt av Balversa på andre legemidler

Viktige CYP-isoforms substrater (inkludert hormonelle antikonseptiva)

Gjennomsnittsforshold for $C_{\max}$ og AUC_{∞} for midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat) var henholdsvis 86,3 % (90 % KI: 73,5, 101) og 82,1 % (90 % KI: 70,8, 95,2) ved samtidig bruk av erdafitinib, i forhold til midazolam alene. Erdafitinib har ingen klinisk relevant effekt på midazolams farmakokinetikk. Det kan imidlertid ikke utelukkes at CYP3A4-induksjon etter bruk av Balversa alene eller samtidig bruk av andre CYP3A4-induktorer og Balversa kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva.

Pasienter som bruker hormonelle antikonseptiva skal rådes til å bruke alternativ prevensjon som ikke påvirkes av enzyminduktorer (f.eks. ikke-hormonell intrauterin enhet) eller ikke-hormonell tilleggsprevensjon (f.eks. kondom) under behandling med og til 1 måned etter siste dose av Balversa (se pkt. 4.4).

P-glykoprotein (P-gp)-substrater

Erdafitinib er en P-gp-hemmer. Samtidig bruk av Balversa og P-gp-substrater kan øke deres systemiske eksponering. Orale P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks (slik som kolkisin, digoksin, dabigatran og apiksaban) skal tas minst 6 timer før eller etter erdafitinib for å minimere potensialet for interaksjoner.

Organisk kationtransportør 2 (OCT2)-substrater

Gjennomsnittsforshold for $C_{\max}$ og AUC_{∞} for metformin (et sensitivt OCT2-substrat) var henholdsvis 109 % (90 % KI: 90,3, 131) og 114 % (90 % KI: 93,2, 139) ved samtidig bruk av erdafitinib, i forhold til metformin alene. Erdafitinib har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin.

Legemidler som kan påvirke serumfosfatnivået

Hos pasienter som får Balversa skal legemidler som kan påvirke serumfosfatnivået unngås inntil vurdering av serumfosfatnivået 14 til 21 dager etter behandlingsstart, på grunn av mulig betydning for beslutning om opptitrering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/Prevensjon hos menn og kvinner

Basert på virkningsmekanismen og funn i reproduksjonsstudier på dyr, kan erdafitinib forårsake fosterskade ved bruk hos gravide kvinner. Kvinnelige pasienter som kan bli gravide skal rådes til å bruke svært sikker prevensjon før og under behandling, og i 1 måned etter siste dose av Balversa. Mannlige pasienter skal rådes til å bruke sikker prevensjon (f.eks. kondom) og ikke donere eller få oppbevart sæd under behandling med og i 1 måned etter siste dose av Balversa.

Samtidig bruk av Balversa kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva. Pasienter som bruker hormonelle antikonseptiva skal rådes til å bruke alternativ prevensjon som ikke påvirkes av enzyminduktorer (f.eks. ikke-hormonell intrauterin enhet) eller ikke-hormonell tilleggsprevensjon (f.eks. kondom) under behandling med og i 1 måned etter siste dose av Balversa (se pkt. 4.5).

Graviditetstest

Graviditetstest med en svært sensitiv test er anbefalt før oppstart med Balversa hos kvinner som kan bli gravide.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av erdafitinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen til erdafitinib og funn i reproduksjonsstudier på dyr, skal Balversa ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med erdafitinib nødvendig.

Dersom Balversa brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under bruk av Balversa, skal pasienten informeres om den mulige risikoen for fosteret og veiledes om kliniske og terapeutiske alternativer. Pasienter skal rådes til å kontakte helsepersonell dersom de blir gravide eller ved mistanke om graviditet under behandling med Balversa og inntil 1 måned etterpå.

Amming

Det er ingen data på forekomst av erdafitinib i morsmelk hos mennesker eller effekter av erdafitinib på spedbarn som ammes eller på melkeproduksjon.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandlingen og i 1 måned etter siste dose av Balversa.

Fertilitet

Det er ingen data på erdafitinibs påvirkning av fertilitet hos mennesker. Ingen dedikerte fertilitetsstudier på dyr har blitt utført med erdafitinib (se pkt. 5.3). Basert på prelimnære fertilitetsvurderinger i generelle dyrestudier (se pkt. 5.3) og på erdafitinibs farmakologi, kan påvirkning av fertilitet hos menn og kvinner ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Balversa har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Øyesykdommer, slik som sentral serøs retinopati eller keratitt, har blitt registrert med FGFR-hemmere og ved Balversabehandling. Dersom pasienter får behandlingsrelaterte symptomer som påvirker synet, er det anbefalt at de ikke kjører bil eller bruker maskiner før effekten avtar (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var hyperfosfatemi (78,5 %), diaré (55,5 %), stomatitt (52,8 %), munntørhet (39,9 %), redusert appetitt (31,7 %), anemi (28,2 %), tørr hud (28,0 %), sentral serøs retinopati (28,0 %), forstoppelse (27,3 %), dysgeusi (26,3 %), palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (PPES) (25,5 %), alopecia (23,2 %), asteni (23,0 %), økt alaninaminotransferase (21,7 %), onykolyse (21,7 %), fatigue (20,3 %), kvalme (18,6 %), vektreduksjon (18,4 %), økt aspartataminotransferase (18,0 %), tørre øyne (16,7 %), misfarging av negler (15,9 %), oppkast (13,8 %), økt blodkreatinin (13,8 %), hyponatremi (13,4 %), paronyki (12,5 %), negledystrofi (11,9 %), onykomadese (11,5 %), epistakse (10,6 %), neglesykdom (10,2 %) og abdominalsmerter (10,0 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere var stomatitt (10,6 %), hyponatremi (8,8 %), palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (7,9 %), onykolyse (4,8 %), diaré (4,0 %), hyperfosfatemi (2,9 %), redusert appetitt (2,5 %) og negledystrofi (2,5 %). Relaterte behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller 4 (47,6 % vs. 43,5 %) og relaterte alvorlige bivirkninger (14,6 % vs. 10,5 %) ble rapportert hyppigere hos pasienter som var 65 år eller eldre i forhold til pasienter < 65 år.

Bivirkninger som medførte dosereduksjon oppsto hos 59,7 % av pasientene. Stomatitt (15,4 %), palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (9,6 %), onykolyse (7,3 %) og hyperfosfatemi (5,2 %) var de vanligste bivirkningene som medførte dosereduksjon.

Bivirkninger som medførte seponering av behandlingen oppsto hos 19,4 % av pasientene. Løsning av retinapigmentepitel (1,7 %) og stomatitt (1,5 %) var de vanligste bivirkningene som medførte seponering av behandlingen.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen er basert på sammenslåtte data fra 479 pasienter med lokalt avansert, inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom som ble behandlet med Balversa i kliniske studier. Pasienter ble behandlet med Balversa 8/9 mg startdose oralt én gang daglig. Median varighet av behandlingen var 4,8 måneder (variasjonsbredde 0,1 til 43,4 måneder).

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor i tabell 6 etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger identifisert i kliniske studier

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Endokrine sykdommer	vanlige	hyperparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige	hyperfosfatemi, hyponatremi, redusert appetitt
	vanlige	hyperkalsemi, hypofosfatemi
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	dysgeusi
Øyesykdommer	svært vanlige	sentral serøs retinopati ^a , tørre øyne
	vanlige	ulcerøs keratitt, keratitt, konjunktivitt, xeroftalmi, katarakt, blefaritt, økt lakrimasjon
Karsykdommer	mindre vanlige	vaskulær kalsifisering
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	svært vanlige	epistakse
	vanlige	nesetørhet
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	diaré, stomatitt ^b , munntørhet, forstoppelse, kvalme, oppkast, abdominalsmerter
	vanlige	dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	paronyki, onykolyse, onykomadese, negledystrofi, neglesykdom, misfarging av negler, palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, alopecia, tørr hud
	vanlige	onykalgi, onykoklase, negleriller, hudfissurer, pruritus, hudeksfoliering, xeroderma, hyperkeratose, hudlesjon, eksem, utslett
	mindre vanlige	neglesengsblødning, negleubehag, hudatrofi, palmarerytem, hudtoksisitet
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige	akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	levercytolyse, unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige	asteni, fatigue
	mindre vanlige	tørre slimhinner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	svært vanlige	anemi
Undersøkelser	svært vanlige	vektreduksjon, økt blodkreatinin, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase

^a Sentral serøs retinopati omfatter retinaløsning, glasslegemelosning, retinaødem, retinopati, korioretinopati, løsning av retinapigmentepitel, løsning av makulært retinapigmentepitel, makulaløsning, serøs retinaløsning, subretinal væske, retinafortykkelse, korioretinitt, serøs retinopati, makulopati, koroidal effusjon, tåkesyn, nedsatt syn, nedsatt synsskarphet.

^b Stomatitt omfatter munnsår.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sentral serøs retinopati (CSR)

CSR-bivirkninger ble rapportert hos 31,5 % av pasientene med en median tid til første forekomst av en hendelse uavhengig av grad på 51 dager (se pkt. 4.4). De vanligst rapporterte hendelsene var tåkesyn, korioretinopati, løsning av retinapigmentepitel, nedsatt synsskarpheit, nedsatt syn, retinaløsning, retinopati og subretinal væske. CSR av grad 3 eller 4 ble rapportert hos 2,7 % av pasientene. De fleste tilfellene av sentral serøs retinopati oppsto de første 90 behandlingdagene. Ved tidspunktet for *data-cutoff* hadde CSR opphørt hos 43,0 % av pasientene. Blant pasienter med CSR hadde 11,3 % doseringsavbrudd og 14,6 % hadde dosereduksjoner. Det var 3,3 % av pasientene som seponerte Balversa på grunn av: løsning av retinapigmentepitel (1,7 %), korioretinopati (0,6 %), nedsatt synsskarpheit (0,6 %), makulopati (0,4 %), tåkesyn (0,2 %), nedsatt syn (0,2 %), retinaløsning (0,2 %) og subretinal væske (0,2 %).

Andre øyesykdommer

Øyesykdommer (andre enn sentral serøs retinopati) ble rapportert hos 36,3 % av pasientene. De vanligst rapporterte hendelsene var tørre øyne (16,7 %), konjunktivitt (9,8 %) og økt lakrimasjon (9,2 %). Blant pasienter med hendelser hadde 4,8 % dosereduksjoner og 6,7 % hadde doseringsavbrudd. Det var 1,3 % som seponerte erdafitinib på grunn av øyesykdommer. Median tid til første forekomst av øyesykdommer var 53 dager (se pkt. 4.4).

Neglesykdommer

Neglesykdommer ble rapportert hos 62,6 % av pasientene. De vanligst rapporterte hendelsene var onykolyse (21,7 %), misfarging av negler (15,9 %), paronyki (12,5 %), negledystrofi (11,9 %) og onykomadese (11,5 %). Insidensen av neglesykdommer økte etter første eksponeringsmåned. Median tid til første forekomst av neglesykdom uavhengig av grad var 63 dager.

Hudsykdommer

Hudsykdommer ble rapportert hos 54,5 % av pasientene. De vanligst rapporterte hendelsene var tørr hud (28 %) og palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (25,5 %). Median tid til første forekomst av hudsykdom uavhengig av grad var 47 dager.

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer ble rapportert hos 83,9 % av pasientene. De vanligst rapporterte hendelsene var diaré (55,5 %), stomatitt (52,8 %) og munntørrehet (39,9 %). Median tid til første forekomst av gastrointestinal sykdom uavhengig av grad var 15 dager.

Hyperfosfatemi og bløtvevsmineralisering

Erdafitinib kan forårsake hyperfosfatemi. Økninger i fosfatkonsentrasjonen er en forventet og forbigående farmakodynamisk effekt (se pkt. 5.1). Hyperfosfatemi ble rapportert som en bivirkning hos 78,5 % av pasientene behandlet med Balversa. Hyperfosfatemi ble rapportert tidlig under erdafitinib-behandling, og hendelser av grad 1-2 oppsto vanligvis de første 3 eller 4 månedene og hendelser av grad 3 oppsto den første måneden. Median tid til første forekomst av hyperfosfatemi uavhengig av grad var 16 dager. Vaskulær kalsifisering har blitt observert hos 0,2 % av pasientene behandlet med Balversa (se pkt. 4.2). Hyperkalsemi og hyperparatyreose har blitt observert hos henholdsvis 6,1 % og 2,9 % av pasienter behandlet med Balversa (se tabell 2 i pkt. 4.2).

Hypofosfatemi

Erdafitinib kan forårsake hypofosfatemi. Hypofosfatemi forekom hos 5,6 % av pasientene. Hypofosfatemireaksjoner var av grad 3-4 hos 1,0 % av pasientene. Median tid til første forekomst for grad 3 var 140 dager. Ingen av hendelsene var alvorlige, medførte til seponering eller til dosereduksjon. Doseringsavbrudd forekom hos 0,2 % av pasientene.

Unormale laboratoriefunn

Unormale laboratoriefunn (utenom hyperfosfatemi, som er beskrevet separat) forekom hos 53,4 % av pasientene. De vanligst rapporterte laboratorieavvikene var anemi (28,2 % (135 pasienter); median tid til første forekomst 44 dager; 38,5 % (52/135) opphørt), økt alaninaminotransferase (21,7 %

(104 pasienter); median tid til første forekomst 41 dager; 75 % (78/104) opphørt), økt aspartataminotransferase (18 % (86 pasienter); median tid til første forekomst 37 dager; 73,3 % (63/86) opphørt), økt blodkreatinin (14,2 % (68 pasienter); median tid til første forekomst 57 dager; 44,1 % (30/68) opphørt) og hyponatremi (13,4 % (64 pasienter); median tid til første forekomst 55 dager; 51,6 % (33/64) opphørt).

Pediatrisk populasjon

Akselerert vekst og epifysiolyse av lårbeinshodet har blitt rapportert hos barn og ungdom (< 18 år) som mottok erdafitinib i kliniske studier utenfor den godkjente indikasjonen og "off-label" etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er intet kjent antidot mot overdosering med Balversa. Ved en overdosering skal Balversa seponeres og generelle støttetiltak iverksettes til klinisk toksisitet har avtatt eller opphørt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EN01

Virkningsmekanisme

Erdafitinib er en pan-fibroblastvekstfaktorreseptor (FGFR)-tyrosinkinasehemmer.

Farmakodynamiske effekter

Serumfosfat

Erdafitinib øker serumfosfatkonsentrasjonen, en sekundær effekt av FGFR-hemming (se pkt. 4.2 og 4.8).

Klinisk effekt

Effekten av Balversa ble evaluert i studie BLC3001 kohort 1, en fase 3, randomisert, åpen, multisenterstudie for å evaluere totaloverlevelse (OS) med erdafitinib i forhold til kjemoterapi (docetaxel eller vinflunin) hos pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) urotelialkreft med utvalgte FGFR-forandringer, som hadde fått progresjon etter 1 eller 2 tidligere behandlinger, hvorav minst én inkluderte en programmert dødsreseptor-1 (PD-1)- eller programmert dødsligand-1 (PD-L1)-hemmer (anti-PD-(L)-1) brukt i lokalt avansert inoperabel eller metastatisk behandlingssetting.

Pasienter som fikk neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi eller immunterapi og fikk sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter siste dose anses å ha fått systemisk behandling i metastatisk setting. Pasienter med ukontrollert kardiovaskulær sykdom siste 3 måneder eller med QTc-forlengelse av grad 2 eller høyere (≥ 481 msek) og nedsatt sårtilheling ble ekskludert fra studien, samt pasienter med sentral serøs retinopati eller løsnings av retinapigmentepitel uavhengig av grad. Hovedeffektdata er basert på 266 pasienter som tidligere hadde fått anti-PD-(L)1-behandling og ble randomisert til erdafitinib (8 mg med individuell opptitrering til 9 mg ved serumfosfatnivå $< 9,0$ mg/dl og fravær av legemiddelrelatert toksisitet) eller kjemoterapi (docetaxel 75 mg/m^2 én gang hver 3. uke eller vinflunin 320 mg/m^2 én gang hver 3. uke).

I studien skulle inkluderbare pasienter ha minst én av følgende FGFR-fusjoner: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; eller én av følgende FGFR3-genmutasjoner: R248C, S249C, G370C, Y373C. Molekylær inkluderbarhet ble fastslått ved bruk av sentrale (74,6 %) eller lokale (25,4 %) FGFR-resultater. Tumorprøver ble undersøkt for FGFR-genforandringer ved Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR-sett ved sentrallaboratoriet. Lokale historiske analyser av tumor- eller blodprøver var basert på lokale nestegenerasjons sekvenserings (NGS)-analyser. For det begrensede antallet pasienter inkludert basert på lokale analyser, som hadde tumorprøver tilgjengelige for bekreftende analyser, ble det observert 75,6 % samsvar med sentralt utført analyse.

I studiekohorten hadde 99,2 % av pasientene FGFR-genforandringer (2 pasienter hadde ikke FGFR-forandringer: 80,8 % av pasientene hadde FGFR3-mutasjoner, 16,5 % av pasientene hadde FGFR3-fusjoner, og 1,9 % av pasientene hadde både FGFR3-mutasjoner og -fusjoner). Ingen pasienter ble observert med FGFR2-forandringer i denne studiekohorten. En tumor med spesifikke FGFR3-genforandringer er en tumor med minst én av følgende FGFR-fusjoner: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; eller én av følgende FGFR3-genmutasjoner: R248C, S249C, G370C, Y373C. Alle pasienter i studiekohorten med FGFR-forandringer hadde minst én FGFR3-forandring. FGFR3-S249C var den vanligste endringen (46,6 %) etterfulgt av FGFR3-Y373C (16,9 %) og FGFR3-TACC3-fusjon (9,8 %).

De demografiske egenskapene var balanserte mellom erdafitinib- og kjemoterapibehandlingsgruppene. Median alder ved screening til hele studien var 67 år (variasjonsbredde: 32 til 86 år). De fleste pasientene var 65 år eller eldre: 19,9 % var 65-69 år, 19,9 % var 70-74 år, 21,1 % var 75 år eller eldre. De fleste pasientene var menn (71,4 %), hvite (54,1 %) og fra Europa (60,9 %).

Alle pasientene hadde overgangscellekarsinom, og en liten prosentandel (5,3 %) av pasientene hadde mindre komponenter (< 50 % totalt) av varianthistologi. Primær tumorlokasjon var øvre urinveier for 33,5 % av pasientene og nedre urinveier for 66,5 %. Pasienter hadde *baseline* ECOG-skår på 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) eller 2 (9,4 %).

Alle pasientene hadde fått minst én tidligere linje med kreftbehandling, som skulle omfatte en anti-PD-(L)-1. De vanligste anti-PD-(L)-1-behandlingene var pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) og atezolizumab (19,5 %). Tidligere behandling med kjemoterapi var ikke påkrevd, men de fleste pasientene (89,1 %) hadde fått minst én tidligere linje med kjemoterapi. Nesten alle pasientene hadde fått platinabasert kjemoterapi (89,7 % i erdafitinibgruppen, 85,4 % i kjemoterapigruppen): vanligst cisplatin (55,9 % i erdafitinibgruppen, 45,4 % i kjemoterapigruppen) etterfulgt av karboplatin (27,2 % i erdafitinibgruppen, 31,5 % i kjemoterapigruppen).

Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse. Vurdering av radiografisk respons ble foretatt av utprøvere i henhold til RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* versjon 1.1) frem til sykdomsprogresjon, intolerabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykke, utprøvers beslutning om å seponere behandlingen eller studieslutt, avhengig av hva som oppsto først. Progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons ble inkludert som sekundære effektendepunkter.

Behandling med erdafitinib viste statistisk signifikant bedring i OS for pasienter behandlet med erdafitinib, hvor erdafitinib forlenget OS sammenlignet med behandling med kjemoterapi (median OS 12,1 vs. 7,8 måneder) (se tabell 7).

Effektresultater er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Oversikt over effektresultater for studie BLC3001 kohort 1

	Erdafitinib (n = 136)	Kjemoterapi (n = 130)
Totaloverlevelse (OS)		
Antall hendelser (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Median, måneder (95 % KI)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
Risikoforhold (95 % KI)	0,64 (0,44, 0,93) ^a	
P-verdi	0,0050	

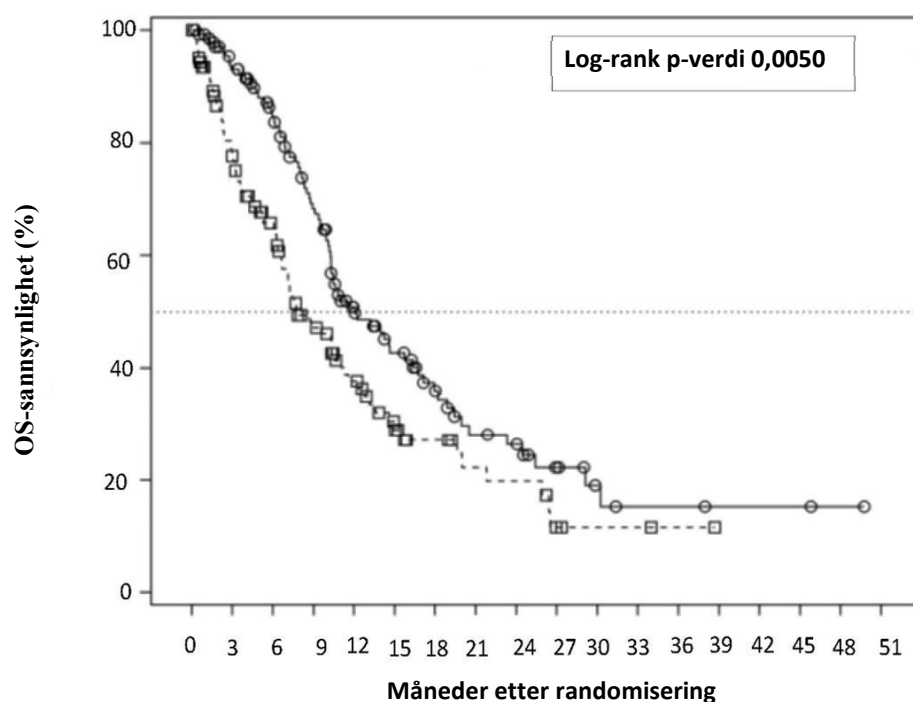
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall hendelser (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Median, måneder (95 % KI)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
Risikoforhold (95 % KI)	0,58 (0,41, 0,82) ^a 0,0002	
P-verdi		
Objektiv responsrate (ORR), bekreftet		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Varighet av respons (DOR), utprøvervurdert, bekreftet		
Median, måneder (95 % KI)	5.55 (4.17, 8.31)	5.75 (4.86, 7.16)

Alle rapporterte p-verdier er 2-sidige.

^a Gjentatte konfidensintervaller er angitt.

Kaplan-Meier OS-kurve for de to behandlingsarmene er presentert i figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-plott for totaloverlevelse – ustratifisert analyse (BLC3001-studiekohort 1)



Forsøkspersoner med risiko

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

—○— Erdafitinib ---□--- Kjemoterapi

Eldre pasienter

I den kliniske studien av Balversa var 60,9 % av pasientene 65 år eller eldre (39,8 % var 65 - < 75 år og 21,1 % av pasientene var 75 år eller eldre). Ingen generell forskjell i effekt ble observert mellom eldre og yngre voksne pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med erdafitinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved urotelialt karsinom (se pkt. 4.2 og 4.8 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter enkel og gjentatt dosering én gang daglig økte erdafitinibeksponeringen (maksimal observert plasmakonsentrasjon [$C_{\max}$] og areal under plasmakonsentrasjonkurven [AUC]) doseproporsjonalt i doseområdet 0,5 til 12 mg. *Steady state* ble oppnådd etter 2 uker ved dosering én gang daglig, og gjennomsnittlig akkumuleringsforhold var 4 ganger hos pasienter med kreft. Etter administrering av 8 mg én gang daglig, den anbefalte startdosen, var gjennomsnittlig (variasjonskoeffisient [CV %]) *steady state* $C_{\max}$, AUC_{τ} og laveste observerte plasmakonsentrasjon ($C_{\min}$) av erdafitinib 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng·t/ml (59,9 %) og 936 ng/ml (64,9 %) hos pasienter med kreft. Døgnvariasjonen i erdafitinibs plasmakonsentrasjon var lav, med et gjennomsnittlig (CV %) maks.-til-trough-forhold på 1,47 (23 %) ved *steady state* ved daglig dosering.

Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ($t_{\max}$) 2,5 timer (variasjonsbredde: 2 til 6 timer) hos friske forsøkspersoner, og oral absorpsjon var nesten fullstendig.

Effekt av mat

Administrering av erdafitinib til friske forsøkspersoner under fastende forhold eller med et fettriikt måltid medførte ikke klinisk relevante endringer i $C_{\max}$ og AUC. Gjennomsnittlig AUC_{∞} og $C_{\max}$ falt med henholdsvis 6 % og 14 % når erdafitinib ble administrert sammen med et fettriikt måltid. Median tid til $t_{\max}$ ble forlenget med ca. 1,5 timer sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av erdafitinib hos pasienter med kreft var 0,411 liter/kg. Erdafitinib var 99,7 % bundet til humane plasmaproteiner, fortrinnsvis surt α 1-glykoprotein.

Biotransformasjon

Metabolisme er erdafitinibs viktigste eliminasjonsvei. Erdafitinib metaboliseres hos mennesker primært av CYP2C9 og CYP3A4 til den *O*-demetylte hovedmetabolitten. Bidraget fra CYP2C9 og CYP3A4 til erdafitinibs totalclearance er anslått å være henholdsvis 39 % og 20 %. Uendret erdafitinib var den viktigste legemiddelrelaterte enheten i plasma, og det var ingen sirkulerende metabolitter.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende totalclearance (CL/F) av erdafitinib var 0,362 liter/time hos pasienter med kreft.

Gjennomsnittlig effektiv halveringstid for erdafitinib hos pasienter med kreft var 58,9 timer.

Opptil 16 dager etter oral administrering av en enkeltdose radiomerket [^{14}C]-erdafitinib, ble 69 % av dosen gjenfunnet i feces (14-21 % som uendret erdafitinib) og 19 % i urin (13 % som uendret erdafitinib) hos friske forsøkspersoner.

Spesielle populasjoner

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til erdafitinib ble observert basert på alder (21-92 år), kjønn, etnisitet (hvit, latinamerikansk eller asiatisk), kroppsvekt (36-166 kg), mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon og mild eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til erdafitinib har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til erdafitinib ble observert mellom forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (absolutt GFR-MDRD [absolutt glomerulær filtrasjonshastighet, modifisering av kosthold ved nyresykdom] ≥ 90 ml/minutt), og forsøkspersoner med mild (absolutt GFR-MDRD 60 til 89 ml/minutt) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (absolutt GFR-MDRD 30 til 59 ml/minutt) basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse. Ingen informasjon er tilgjengelig for forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (absolutt GFR-MDRD mindre enn 30 ml/minutt) eller nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse, som følge av begrensede farmakokinetikkdata (n = 7, 0,8 %).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til erdafitinib ble undersøkt hos deltakere med underliggende mild (n = 8) eller moderat (n = 8) nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B, henholdsvis) og hos friske kontrolldeltakere med normal leverfunksjon (n = 8). Total AUC_{∞} var 82 % og 61 % hos deltakere med henholdsvis mild og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Total $C_{\max}$ var 83 % og 74 % hos deltakere med henholdsvis mild og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Fri AUC_{∞} var 95 % og 88 % hos deltakere med henholdsvis mild og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Fri $C_{\max}$ var 96 % og 105 % hos deltakere med henholdsvis mild og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til erdafitinib ble observert hos forsøkspersoner med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon og forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Farmakokinetikken til erdafitinib hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent, som følge av begrensede data.

Legemiddelinteraksjoner

Effekt av P-gp-hemmere på erdafitinib

Erdafitinib er et P-gp-substrat. P-gp-hemmere forventes ikke å påvirke farmakokinetikken til erdafitinib i klinisk relevant grad.

Effekt av syrereduserende legemidler på erdafitinib

Erdafitinib har adekvat oppløselighet i pH-området 1 til 7,4. Syrereduserende legemidler (f.eks. antacida, H_2 -antagonister og protonpumpehemmere) forventes ikke å påvirke biotilgjengeligheten av erdafitinib.

Effekt av sevelamer på erdafitinib

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til erdafitinib ble observert hos pasienter som brukte sevelamer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

De viktigste toksikologiske funnene etter gjentatt dosering av erdafitinib hos rotter og hunder var relatert til erdafitinibs farmakologiske aktivitet som en irreversibel hemmer av FGFR, inkludert økt plasmanivå av uorganisk fosfor og kalsium, ektopisk mineralisering i ulike organer og vev, lesjoner i skjelett/brusk ved erdafitinibeksponering lavere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Korneaatrofi (fortynnet korneaepitel) ble sett hos rotter og tårekjertelatrofi, endringer i pels og negler samt tannforandringer etter 3 måneders behandling ble sett hos rotter og hunder. Forstyrrelser i fosfathomeostase ble observert hos rotter og hunder ved eksponeringer lavere enn human eksponering ved alle undersøkte doser.

Bløtvevsmineralisering (unntatt aortamineralisering hos hunder) og kondroiddysplasi hos rotter og hunder samt brystkjertelatrofi hos rotter var delvis til helt opphørt på slutten av en 4-ukers legemiddelfri restitueringsperiode.

Erdaftinib er en intern human ether-à-go-go-relatert gen (hERG)-blokker med en proarytmisk egenskap som resulterer i forlenget repolarisering (korrigert QT-intervall) etter intravenøs dosering hos hund og marsvin under anestesi, og etter oral dosering hos hund i bevisst tilstand. Nivået uten effekt representerer en sikkerhetsmargin på 2,4 i forhold til klinisk fri maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max} , u) ved *steady state* for en 9 mg dose én gang daglig.

Karsinogenisitet og mutagenisitet

Ingen langtidsstudier på dyr har blitt utført for å evaluere erdaftinibs karsinogenisitet. Erdaftinib ble ansett å ikke være gentoksisk i standardpanelet av god laboratoriepraksis (GLP)-gentoksisitetstester.

Reproduksjonstoksisitet

Erdaftinib var teratogent og embryotoksisk hos rotter ved eksponeringer lavere enn humant eksponering. Fostertoksisitet var kjennetegnet ved hånd-/fotskader og misdannelser i enkelte store blodårer, slik som aorta (se pkt. 4.4 og 4.6).

Fertilitet

Ingen dedikerte fertilitetsstudier på dyr har blitt utført med erdaftinib. I 3-månedersstudien av generell toksisitet viste imidlertid erdaftinib effekter på reproduksjonsorganer hos hunnrotter (nekrose i corpora lutea) ved en eksponering tilsvarende AUC hos pasienter ved maksimal anbefalt dose på 9 mg én gang daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat (E 572)
Mannitol (E 421)
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Filmdrasjering (opadry amb II)

Glyserolmonokaprylkapratt type I
Polyvinylalkohol-delvis hydrolysert
Natriumlaurylsulfat
Talkum
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat (E 572)
Mannitol (E 421)
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Filmdrasjering (opadry amb II)

Glyserolmonokaprylkapratt type I
Polyvinylalkohol-delvis hydrolysert
Natriumlaurylsulfat
Talkum
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E 572)

Mannitol (E 421)

Meglumin

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Filmdrasjering (opadry amb II)

Glyserolmonokaprylkaprat type I

Polyvinylalkohol-delvis hydrolysert

Natriumlaurylsulfat

Talkum

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Bokser

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks

HDPE (høytetthetspolyetylen)-boks med barnesikret PP (polypropylen)-lokk og induksjonsforseglingsslag. Hver eske inneholder én boks med 28, 56 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

3 mg tablett:

- Hver eske av 56 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 56 tabletter.
- Hver eske av 84 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 84 tabletter.

4 mg tablett:

- Hver eske av 28 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 28 tabletter.
- Hver eske av 56 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 56 tabletter.

5 mg tablett:

- Hver eske av 28 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 3 mg (BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk. Svelg tablettene hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendte legemidler destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

balversa 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 3 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 3 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter

84 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk. Svelg tablettene hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 4 mg (BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk. Svelg tablett hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendte legemidler destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

balversa 4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 4 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk. Svelg tablett hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE 5 mg (BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk. Svelg tablettene hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendte legemidler destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1841/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

balversa 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg erdafitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk. Svelg tablettene hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1841/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter
Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter
Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter
erdafitinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Balversa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Balversa
3. Hvordan du bruker Balversa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Balversa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Balversa er og hva det brukes mot

Balversa er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet erdafitinib. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles "tyrosinkinasehemmere".

Balversa brukes hos voksne til å behandle urotelialt karsinom (blære- og urinveiskreft) som er lokalt avansert (spredning i nærheten) og inoperabel (som betyr at den ikke kan fjernes ved kirurgi) eller metastatisk (som betyr at den har spredning til andre deler av kroppen).

Det brukes når kreften har:

- forandringer i fibroblastvekstfaktorreseptor 3 (*FGFR3*)-genet, og
- har blitt forverret etter behandling kjent som immunterapi.

Balversa skal kun brukes dersom kreftcellene har forandringer i *FGFR3*-genet. Før behandlingsstart vil legen undersøke om du har slike forandringer i *FGFR3*-genet, for å sjekke om dette er riktig legemiddel for deg.

Virkestoffet i Balversa, erdafitinib, virker ved å blokkere proteiner i kroppen som kalles FGFR-tyrosinkinaser. Dette bidrar til å bremse eller stanse veksten til kreftceller som har unormale FGFR3-reseptorer som følge av forandringer i *FGFR3*-genet.

2. Hva du må vite før du bruker Balversa

Bruk ikke Balversa

- dersom du er allergisk overfor erdafitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Balversa dersom du:

- har økt blodnivå av fosfat
- har syns- eller øyeproblemer
- er gravid
- er en kvinne som kan bli gravid

Øye-/synsproblemer

Balversa øker din risiko for sentral serøs retinopati (CSR; en tilstand hvor væske ansamles og løsner makula, den sentrale delen av netthinnen i bakre del av øyet, noe som forårsaker tåkesyn og synsforstyrrelser). Risikoen for CSR er høyere hos personer som er 65 år eller eldre.

- Før oppstart av behandling med Balversa skal du ha en grundig øyeundersøkelse, inkludert tester for å sjekke synet, netthinnen og øyestrukturen.
- Legen vil overvåke øynene dine nøye ved å foreta månedlige øyeundersøkelser de første 4 månedene med behandling, og deretter hver 3. måned.
- Dersom du opplever symptomer på unormalt syn, vil legen umiddelbart foreta en øyeundersøkelse.
- Snakk med legen umiddelbart dersom du har symptomer på CSR, inkludert tåkesyn eller redusert perifert (side)syn, en mørk flekk i det sentrale synsfeltet, forstyrret sentralsyn, hvor linjer ser krumme eller bøye ut, objekter virker mindre eller lengre unna enn de faktisk er, farger virker blasse, flekker eller prikker som beveger seg gjennom synsfeltet, lysglimt eller følelse av å se gjennom et gardin. Se også avsnitt 4 under "Viktigste bivirkninger".
- Dersom du opplever CSR under behandling med Balversa, er det mulig at legen må avbryte behandlingen din midlertidig. Legen vil avbryte behandlingen permanent dersom symptomene ikke opphører innen 4 uker eller er svært alvorlige.

Under behandling med Balversa skal du bruke øyedråper eller øyegel regelmessig for å forebygge og behandle tørre øyne.

Høyt fosfatnivå i blodet (hyperfosfatemi)

Balversa kan forårsake en økning i fosfatnivået (hyperfosfatemi) i blodet ditt. Dette er en kjent bivirkning med Balversa som vanligvis oppstår de første ukene etter behandlingsstart. Dette kan medføre ansamling av mineraler, slik som kalsium i bløtvev, kutan kalsinose (ansamling av kalsium i huden, som gir harde klumper eller knuter) og ikke-uremisk kalsinose (en sjelden hudtilstand som medfører smertefulle hudsår som følge av ansamling av kalsium i blodårene).

- Legen vil overvåke ditt blodnivå av fosfat under behandlingen. Legen kan anbefale at du begrenser ditt inntak av mat med mye fosfat og unngår bruk av andre legemidler som kan øke fosfatnivået.
- Vitamin D-tilskudd er ikke anbefalt ved bruk av Balversa, da dette også kan bidra til høye fosfat- og kalsiumnivåer.
- Dersom ditt blodnivå av fosfat blir for høyt, kan legen foreslå bruk av et legemiddel som bidrar til å kontrollere det.
- Dersom du får høyt blodnivå av fosfat, er det mulig at legen må justere dosen din eller avbryte behandlingen med Balversa.
- Snakk med helsepersonell umiddelbart dersom du får følgende symptomer, som kan være tegn på hyperfosfatemi:
 - smertefulle hudskader
 - muskelkramper
 - nummenhet eller
 - prikking rundt munnen

Hudsykdommer

Ved bruk av Balversa kan du oppleve kløe, tørr hud eller rødhet, hevelse, flassing eller ømhet, hovedsakelig på hender eller føtter ("hånd-fot-syndrom"). Du skal overvåke huden din og unngå

unødvendig eksponering for sollys, overdreven bruk av såpe og bading. Du skal bruke fuktighetskrem regelmessig og unngå parfymerte produkter.

Lysfølsomhet

Ved bruk av Balversa kan du bli mer følsom for sollys. Dette kan medføre hudskade. Du skal være forsiktig og ta forholdsregler når du oppholder deg utendørs i solen. Forholdsregler kan omfatte bruk av klær som dekker huden og bruk av solkrem for å beskytte deg mot skadelige solstråler.

Neglesykdommer

Ved bruk av Balversa kan du oppleve løsning av negler, infisert hud rundt negler eller misfargede negler. Du skal overvåke neglene dine for tegn på infeksjon og praktisere forebyggende neglebehandling, som god hygiene og bruk av reseptfri negleforsterker.

Slimhinnesykdommer

Ved bruk av Balversa kan du oppleve munntørrehet eller munnsår. Du skal praktisere god munnhygiene og unngå sterk eller syrlig mat mens du tar Balversa.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom. Dette er fordi det er begrenset erfaring med bruk av Balversa i denne aldersgruppen. Se avsnitt 4 for mer informasjon.

Andre legemidler og Balversa

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Bruk av Balversa sammen med visse andre legemidler kan påvirke hvordan Balversa virker og kan forårsake bivirkninger.

Følgende legemidler kan redusere effekten til Balversa ved å redusere mengden av Balversa i blodet:

- karbamazepin (brukes til behandling av epilepsi)
- rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- fenytoin (brukes til behandling av epilepsi)
- johannesurt (brukes til behandling av depresjon)

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Balversa ved å øke mengden av Balversa i blodet:

- flukonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- itrakonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- ketokonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- posakonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- vorikonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- mikonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- ceritinib (brukes til behandling av lungekreft)
- klaritromycin (brukes til behandling av infeksjoner)
- telitromycin (brukes til behandling av infeksjoner)
- elvitegravir (brukes til behandling av hiv)
- ritonavir (brukes til behandling av hiv)
- paritaprevir (brukes til behandling av hepatitt)
- saquinavir (brukes til behandling av hiv)
- nefazodon (brukes til behandling av depresjon)
- nelfinavir (brukes til behandling av hiv)
- tipranavir (brukes til behandling av hiv)
- lopinavir (brukes til behandling av hiv)
- amiodaron (brukes til behandling av arytmi)
- piperin (brukes som kosttilskudd)

Balversa kan øke risikoen for bivirkninger av visse andre legemidler ved å øke mengden av disse legemidlene i blodet. Dette omfatter:

- midazolam (brukes til behandling av krampeanfall)
- hormonbaserte prevensjonsmidler
- kolkisin (brukes til behandling av urinsyregikt)
- digoksin (brukes til behandling av visse arytmier eller hjertesvikt)
- dabigatran (brukes som blodfortynnende middel)
- apiksaban (brukes som blodfortynnende middel)

Inntak av Balversa sammen med mat

Du skal ikke innta Balversa sammen med grapefrukt eller bitterappelsiner (pomerans) – dette omfatter å spise det, drikke juice eller ta kosttilskudd som kan inneholde dette. Dette fordi det kan øke mengden Balversa i blodet ditt.

Graviditet, prevensjon og amming

Snakk med lege **før** du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Informasjon til kvinner

- Graviditet
 - Balversa kan skade det ufødte barnet.
 - Du skal ikke bruke Balversa under graviditet, hvis ikke legen har anbefalt det.
 - Du må ikke bli gravid under behandling med Balversa og i 1 måned etter siste dose av Balversa.
 - Snakk med legen umiddelbart dersom du blir gravid.
- Graviditetstest
 - Legen vil be deg ta en graviditetstest før du starter med behandling med Balversa.
- Prevensjon
 - Balversa kan redusere effekten av visse prevensjonsmetoder. Snakk med legen om egnet prevensjon mens du tar Balversa. Kvinner som kan bli gravide skal bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst 1 måned etter behandling med Balversa.
- Amming
 - Du skal ikke amme under behandling med Balversa og i 1 måned etter siste dose av dette legemidlet.

Informasjon til menn

Menn skal bruke sikker prevensjon (kondom) mens de behandles med Balversa og i 1 måned etter siste dose. De skal heller ikke donere eller få oppbevart sæd under behandling og i 1 måned etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Øyeproblemer har blitt rapportert hos pasienter som tar Balversa. Dersom du får problemer som rammer synet, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner før synet er normalisert.

Balversa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Balversa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Legen beregner din dose og hvor ofte du skal ta dette legemidlet.

- Den anbefalte startdosen av Balversa er 8 mg én gang daglig via munnen.
 - Det er mulig at du må ta én 5 mg tablett og én 3 mg tablett eller to 4 mg tabletter for å få denne dosen.

Etter ca. 2 ukers bruk av Balversa vil legen ta en blodprøve. Dette er for å sjekke fosfatnivået i blodet ditt.

- Avhengig av resultatene av denne blodprøven og om du får bivirkninger eller ikke, kan legen øke dosen til 9 mg daglig.

Legen kan også velge å redusere dosen dersom du har visse bivirkninger, som sår i munnen, rødhet, hevelse, flassing eller ømhet, hovedsakelig på hender eller føtter, løsning av negler, høyt fosfatnivå i blodet.

Hvordan du skal ta dette legemidlet

- Svelg Balversa-tablettene hele.
- Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat.
- Prøv å ta dette legemidlet til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg å huske å ta det.
- Dersom du kaster opp, skal du ikke ta en ny tablett. Ta neste dose til vanlig tid neste dag.

Dersom du tar for mye av Balversa

Ring legen eller oppsøk nærmeste legevakt umiddelbart dersom du har tatt for mye av Balversa.

Dersom du har glemt å ta Balversa

- Dersom du har glemt en dose, ta den så snart som mulig samme dag. Ta din vanlige dose av Balversa neste dag.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Balversa

Du skal ikke avbryte behandling med dette legemidlet med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktigste bivirkninger

Snakk med legen umiddelbart dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene nedenfor:

Sentral serøs retinopati (**svært vanlig**: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på CSR:

- tåkesyn eller redusert perifert (side)syn
- en mørk flekk i det sentrale synsfeltet
- forstyrret sentralsyn, hvor linjer ser krumme eller bøyde ut
- objekter virker mindre eller lengre unna enn de faktisk er
- farger virker blasse
- flekker eller prikker som beveger seg gjennom synsfeltet, lysglimt eller følelse av å se gjennom et gardin

Hyperfosfatemi (**svært vanlig**: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på hyperfosfatemi:

- høyt fosfatnivå i blodet

Neglesykdommer (**svært vanlige**: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på neglesykdommer:

- løsning av negler (onykolyse)
- infisert hud rundt negler (paronyki)
- dårlig negledannelse (neglesykdom)
- misfargede negler (neglemisfarging)

Hudsykdommer (**svært vanlige**: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på hudsykdommer:

- rødhet, hevelse, flassing eller ømhet, hovedsakelig på hender eller føtter ("hånd-fot-syndrom")
- hårtap (alopecia)
- tørr hud

Slimhinnesykdommer (**svært vanlige**: kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

Følgende symptomer kan være tegn på slimhinnesykdommer:

- sår i munnen (stomatitt)
- munntørhet

Snakk med legen umiddelbart dersom du merker noen av tegnene ovenfor på "sentral serøs retinopati", "hyperfosfatemi", "neglesykdommer", "hudsykdommer" eller "slimhinnesykdommer".

Legen kan be deg slutte å ta Balversa eller sende deg til en spesialist dersom du får øye- eller synsproblemer.

Andre bivirkninger kan oppstå med følgende hyppighet:

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré
- nedsatt appetitt
- endret smakssans, hvor mat smaker metallisk, surt eller bittert (dysgeusi)
- vekttap
- forstoppelse
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- tørre øyne
- svakhetsfølelse og tretthetsfølelse
- lavt natriumnivå i blodet (hyponatremi)
- økt nivå av "kreatinin" i blodet (økt kreatinin)
- økt nivå av leverenzymet "alaninaminotransferase" i blodet (økt ALAT)
- økt nivå av leverenzymet "aspartataminotransferase" i blodet (økt ASAT)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- neseblødning (epistakse)

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter i negler
- negler som sprekker eller brekker
- svært tørr hud
- hud som sprekker, fortykkes eller skaller av
- kløe eller kløende hudutslett (eksem)
- unormal hudvekst eller -utseende
- utslett
- tørre eller betente øyne (konjunktivitt)
- sår eller betennelse i fremre del av øyet ("hornhinnen")
- uklar linse i øyet (grå stær)
- røde og hovne øyelokk

- rennende øyne
- høyt kalsiumnivå i blodet
- lavt fosfatnivå i blodet
- nesetørhet
- fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- brått nedsatt nyrefunksjon
- høyt nivå av hormonet "paratyreoid" (PTH) (hyperparatyreose)
- nyresvikt
- nyreproblemer (nedsatt nyrefunksjon)
- leverskade (levercytolyse)
- unormal leverfunksjon
- høyt nivå av "bilirubin" i blodet

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- blødning under negler
- ubehag eller smerter i negler
- hudreaksjon
- fortynning av huden
- røde håndflater
- tørre slimhinner (inkludert nese, munn, øyne, skjede)
- kalsiumavleiringer i blodårene, som kan føre til blodpropp, sår i huden og alvorlige infeksjoner

Snakk med legen dersom du får noen av bivirkningene ovenfor.

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Balversa kan føre til akselerert vekst eller uregelmessig vekst eller skade på hoftelrådet hos barn og ungdom under 18 år. Hvis du eller barnet ditt opplever smerter i hoften eller kneet, eller har en uforklarlig halting, snakk med legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Balversa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet dersom pakningen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Balversa

- Virkestoff er erdafitinib.
- Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg, 4 mg eller 5 mg erdafitinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: Krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat (E 572), mannitol (E 421), meglumin og mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460).
 - Filmdrasjering (opadry amb II): Glyserolmonokaprylkaprat type I, polyvinylalkohol-delvis hydrolysert, natriumlaurylsulfat, talkum, titandioksid (E 171), jernoksid gult (E 172), jernoksid rødt (E 172) (kun for 4 mg og 5 mg tabletter), jernoksid svart (E 172) (kun for 5 mg tabletter).

Hvordan Balversa ser ut og innholdet i pakningen

Balversa 3 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde, bikonvekse tabletter, preget med "3" på den ene siden og "EF" på den andre siden.

Balversa 4 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, runde, bikonvekse tabletter, preget med "4" på den ene siden og "EF" på den andre siden.

Balversa 5 mg filmdrasjerte tabletter er brune, runde, bikonvekse tabletter, preget med "5" på den ene siden og "EF" på den andre siden.

Balversa filmdrasjerte tabletter leveres i en barnesikret boks.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Boks

Tablettene leveres i en plastboks med barnesikret lokk. Hver boks inneholder 28, 56 eller 84 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

3 mg tablett:

- Hver eske av 56 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 56 tabletter.
- Hver eske av 84 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 84 tabletter.

4 mg tablett:

- Hver eske av 28 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 28 tabletter.
- Hver eske av 56 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 56 tabletter.

5 mg tablett:

- Hver eske av 28 filmdrasjerte tabletter inneholder én boks med 28 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.