

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter
Balversa 4 mg filmdragerade tabletter
Balversa 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg erdafitinib.

Balversa 4 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg erdafitinib.

Balversa 5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg erdafitinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

3 mg tabletter
Gul, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 7,6 mm i diameter, präglad med ”3” på ena sidan och ”EF” på andra sidan.

4 mg tabletter
Orange, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 8,1 mm i diameter, präglad med ”4” på ena sidan och ”EF” på andra sidan.

5 mg tabletter
Brun, rund, bikonvex filmdragerad tablett, 8,6 mm i diameter, präglad med ”5” på ena sidan och ”EF” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Balversa som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer (UC), med specifika genförändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor 3 (FGFR3), som tidigare har behandlats med minst en behandlingslinje innehållande en PD-1- eller PD-L1-hämmare vid icke-resektabel eller metastaserad sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Balversa ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Innan Balversa tas måste läkaren ha bekräftelse på specifik(a) FGFR3-genförändring(ar) (se avsnitt 5.1) som fastställts med en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) med för ändamålet avsett syfte. Om en CE-märkt IVD inte är tillgänglig ska ett alternativt validerat test användas.

Dosering

Den rekommenderade startdosen av Balversa är 8 mg oralt en gång dagligen.

Denna dos ska bibehållas och serumfosfatnivån ska bedömas mellan 14 och 21 dagar efter påbörjad behandling. Upptitrera dosen till 9 mg en gång dagligen om serumfosfatnivån är < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) och det inte finns någon läkemedelsrelaterad toxicitet. Om fosfatnivån är 9,0 mg/dl eller högre ska relevant dosändring i tabell 2 följas. Efter dag 21 ska serumfosfatnivån inte användas som vägledning i beslut om upptitrering.

Om kräkning inträffar vid något tillfälle efter att Balversa har tagits ska nästa dos tas nästa dag.

Behandlingstid

Behandlingen ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

Missad dos

Om en dos Balversa missas kan den tas så snart som möjligt. Det vanliga dagliga dosschemat för Balversa ska återupptas nästa dag. Extra tabletter ska inte tas för att kompensera för missad dos.

Dosminskning och hantering av biverkningar

För rekommenderat dosminskningsschema, se tabellerna 1 till 5.

Tabell 1: Dosminskningsschema för Balversa

Dos	1:a dos-minskning	2:a dos-minskning	3:e dos-minskning	4:e dos-minskning	5:e dos-minskning
9 mg → (t.ex. tre 3 mg tabletter)	8 mg (t.ex. två 4 mg tabletter)	6 mg (två 3 mg tabletter)	5 mg (en 5 mg tablett)	4 mg (en 4 mg tablett)	Avbryt
8 mg → (t.ex. två 4 mg tabletter)	6 mg (två 3 mg tabletter)	5 mg (en 5 mg tablett)	4 mg (en 4 mg tablett)	Avbryt	

Hantering av hyperfosfatemi

Hyperfosfatemi är en förväntad och övergående farmakodynamisk effekt av FGFR-hämmare (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Fosfatkoncentrationer ska bedömas före den första dosen och sedan kontrolleras månadsvis. Vid förhöjda fosfatkoncentrationer hos patienter som behandlas med Balversa ska riktlinjerna för dosändring i tabell 2 följas. Vid ihållande förhöjda fosfatkoncentrationer ska insättning av en icke-kalciuminnehållande fosfatbindare (t.ex. sevelamerkarbonat) övervägas efter behov (se tabell 2).

Tabell 2: Rekommenderade dosändringar baserade på serumfosfatkoncentrationer med användning av Balversa efter upptitrering

Serumfosfatkoncentration	Hantering av Balversa
För fosfatkoncentrationer $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), begränsa fosfatintaget till 600–800 mg/dag.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Fortsätt behandling med Balversa med nuvarande dos.
7,00–8,99 mg/dl (2,25–2,90 mmol/l)	Fortsätt behandling med Balversa. Sätt in fosfatbindare vid måltid tills fosfatnivån är < 7,00 mg/dl. En dosminskning ska genomföras för en ihållande serumfosfatnivå på $\geq 7,00$ mg/dl under en period på 2 månader eller vid förekomst av ytterligare biverkningar eller ytterligare elektrolytrubbningar kopplade till långvarig hyperfosfatemi.
9,00–10,00 mg/dl (2,91–3,20 mmol/l)	Avbryt behandling med Balversa tills serumfosfatnivån återgår till < 7,00 mg/dl (testning varje vecka rekommenderas). Sätt in fosfatbindare vid måltid tills fosfatnivån återgår till < 7,00 mg/dl. Starta om behandlingen på samma dosnivå (se tabell 1). En dosminskning ska genomföras för ihållande serumfosfatnivåer på $\geq 9,00$ mg/dl under en period på 1 månad eller vid förekomst av ytterligare biverkningar eller ytterligare elektrolytrubbningar kopplade till långvarig hyperfosfatemi.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Avbryt behandling med Balversa tills serumfosfatnivån återgår till < 7,00 mg/dl (testning varje vecka rekommenderas). Starta om behandlingen på nivå för första dosminskning (se tabell 1). Om serumfosfatnivån på $\geq 10,00$ mg/dl kvarstår i > 2 veckor ska Balversa sättas ut permanent. Medicinsk behandling av symtom beroende på vad som är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.4).
Signifikant förändring från njurfunktion vid baseline eller hypokalcemi av grad 3 på grund av hyperfosfatemi.	Balversa ska sättas ut permanent. Medicinsk behandling beroende på vad som är kliniskt lämpligt.

Hantering av ögonförändringar

Behandling med Balversa ska sättas ut eller ändras baserat på erdafitinib-relaterad toxicitet enligt beskrivning i tabell 3.

Tabell 3: Riktlinje för hantering av ögonförändringar med användning av Balversa

Svårighetsgrad	Doshantering av Balversa
Grad 1 Asymtomatiska eller lindriga symtom, endast kliniska eller diagnostiska observationer eller onormalt Amsler-rutnätstest.	Remittera för en oftalmologisk undersökning. Om en oftalmologisk undersökning inte kan utföras inom 7 dagar, avbryt behandling med Balversa tills en undersökning kan utföras. Om den oftalmologiska undersökningen inte visar några tecken på ögontoxicitet, fortsätt behandling med Balversa på samma dosnivå. Om diagnosen från den oftalmologiska undersökningen är keratit eller retinal abnormitet (t.ex. CSR ^a), avbryt behandling med Balversa tills dess att tillståndet har gått tillbaka. Om symtomen går tillbaka inom 4 veckor efter den oftalmologiska undersökningen, återuppta med nästa lägre dos. När Balversa sätts in igen, kontrollera för återfall varje vecka till varannan vecka under en månad och därefter som kliniskt anses lämpligt. Överväg att öka dosen om inget återfall inträffar.
Grad 2 Måttlig, begränsar åldersadekvata aktiviteter i det dagliga livet (ADL).	Avbryt omedelbart behandling med Balversa och remittera till en oftalmologisk undersökning. Om ingen ögontoxicitet påvisas ska behandlingen med erdafitinib återupptas med nästa lägre dosnivå när tillståndet gått tillbaka. Om tillståndet går tillbaka (fullständigt eller stabilisering och symptomfrihet) inom 4 veckor efter den oftalmologiska undersökningen, återuppta Balversa med nästa lägre dosnivå. När Balversa sätts in igen, kontrollera för återfall varje vecka till varannan vecka under en månad och därefter som kliniskt lämpligt.
Grad 3 Svår eller medicinskt betydelsefull men inte omedelbart synhotande, begränsar egenvårds-ADL.	Avbryt omedelbart behandling med Balversa och remittera för en oftalmologisk undersökning. Om tillståndet går tillbaka (fullständigt eller stabilisering och symptomfrihet) inom 4 veckor kan Balversa återupptas med 2 dosnivåer lägre. När Balversa sätts in igen, kontrollera för återfall varje vecka till varannan vecka under en månad och därefter som kliniskt lämpligt. Överväg att permanent sätta ut behandlingen med Balversa vid återfall.
Grad 4 Synhotande konsekvenser, blindhet (20/200 eller sämre).	Sätt ut Balversa permanent. Kontrollera tills dess att tillståndet fullständigt har gått tillbaka eller stabiliserats.

^a CSR – central serös retinopati, se avsnitt 4.4

Nagel-, hud- och slemhinneförändringar

Nagel-, hud- och slemhinneförändringar har observerats med Balversa. Behandling med Balversa ska sättas ut eller ändras baserat på erdafitinib-relaterad toxicitet enligt beskrivning i tabell 4.

Tabell 4: Rekommenderade dosändringar för biverkningar på naglar, hud och slemhinnor vid användning av Balversa

Biverkningens svårighetsgrad	Balversa
Nagelförändringar	Doshantering av Balversa
Grad 1	Fortsätt Balversa med nuvarande dos.
Grad 2	Avbryt behandling med Balversa med omvärdering om 1–2 veckor. Om det är första förekomsten och den minskar till $\leq$ grad 1 eller baseline inom 2 veckor, starta om med samma dos. Om det är en återkommande biverkning eller om det tar > 2 veckor att minska till $\leq$ grad 1 eller baseline, starta om med nästa lägre dos.

Grad 3	Avbryt behandling med Balversa med omvärdering om 1–2 veckor. Om minskning till $\leq$ grad 1 eller baseline, starta om med nästa lägre dos.
Grad 4	Sätt ut Balversa.
<i>Torr hud och hudtoxicitet</i>	
Grad 1	Fortsätt behandling med Balversa med nuvarande dos.
Grad 2	Fortsätt behandling med Balversa med nuvarande dos.
Grad 3	Avbryt behandling med Balversa (i upp till 28 dagar) med veckovisa omvärderingar av kliniskt tillstånd. Om minskning till $\leq$ grad 1 eller baseline, starta om med nästa lägre dos.
Grad 4	Sätt ut Balversa.
<i>Oral mukositis</i>	
Grad 1	Fortsätt behandling med Balversa med nuvarande dos.
Grad 2	Avbryt behandling med Balversa om patienten har andra samtidiga erdafitinib-relaterade biverkningar av grad 2. Avbryt behandling med Balversa om patienten redan stått på symtomatisk behandling i mer än en vecka. Om behandling med Balversa avbryts, omvärdera om 1–2 veckor. Om detta är första förekomsten av toxicitet som inträffar och den minskar till $\leq$ grad 1 eller baseline inom 2 veckor, starta om med samma dos. Om det är en återkommande biverkning eller det tar > 2 veckor att minska till $\leq$ grad 1 eller baseline, starta om med nästa lägre dos.
Grad 3	Avbryt behandling med Balversa med omvärdering av kliniskt tillstånd om 1–2 veckor. Om minskning till $\leq$ grad 1 eller baseline, starta om med nästa lägre dos.
Grad 4	Sätt ut Balversa.
<i>Muntorrhet</i>	
Grad 1	Fortsätt behandling med Balversa med nuvarande dos.
Grad 2	Fortsätt behandling med Balversa med nuvarande dos.
Grad 3	Avbryt behandling med Balversa (i upp till 28 dagar) med veckovisa omvärderingar av kliniskt tillstånd. Om minskning till $\leq$ grad 1 eller baseline, starta om med nästa lägre dos.

Tabell 5: Rekommenderade dosändringar för övriga biverkningar vid användning av Balversa

Övriga biverkningar^a	
Grad 3	Avbryt behandling med Balversa tills toxiciteten minskar till grad 1 eller baseline, sedan kan behandling med Balversa återupptas med nästa lägre dos.
Grad 4	Sätt ut permanent.

^a Dosjustering graderad enligt NCI:s CTCAE-kriterier för biverkningar (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAEv5.0)).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) analyser behövs ingen dosjustering för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inga data om användning av Balversa hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Alternativ behandling ska övervägas för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Begränsade data finns tillgängliga om användning av Balversa hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Alternativ behandling ska övervägas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Inga speciella dosjusteringar anses vara nödvändiga för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade data för patienter som är över 85 år.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av erdafitinib för en pediatrik population för behandling av urotelial cancer. Erdafitinibs säkerhet och effekt hos pediatrika patienter (< 18 år) har inte fastställts. De säkerhetsdata som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 4.8.

Administreringssätt

Balversa är för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Grapefrukt och pomerans ska undvikas när Balversa tas på grund av stark CYP3A4-hämning (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ögonförändringar

Innan behandling med Balversa påbörjas ska en oftalmologisk undersökning, inklusive ett Amsler-rutnätstest, funduskopi, synskärpa och, om tillgängligt, en optisk koherenstomografi (OCT) utföras, för att säkerställa baseline.

Balversa kan orsaka ögonförändringar, inklusive central serös retinopati (CSR) (ett samlingsbegrepp som inkluderar retinal pigmentepitelavlossning (RPED)) som resulterar i synfältsdefekt (se avsnitt 4.7 och 4.8). Den totala incidensen av central serös retinopati var högre hos patienter ≥ 65 år (33,3 %) jämfört med patienter < 65 år (28,8 %). Fall av RPED rapporterades oftare hos patienter ≥ 65 år (6,3 %) jämfört med patienter < 65 år (2,1 %). Noggrann klinisk kontroll rekommenderas för patienter i åldern 65 år och äldre samt patienter som har kliniskt signifikanta medicinska ögonsjukdomar, såsom retinala sjukdomar, inklusive men inte begränsat till central serös retinopati, makuladegeneration/retinal degeneration, diabetisk retinopati och tidigare näthinneavlossning (se avsnitt 4.8).

Symtom på torra ögon förekom hos 16,7 % av patienterna under behandling med Balversa och var av grad 3 eller 4 hos 0,3 % av patienterna (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska få profylax eller behandling mot torra ögon (t.ex. tårsubstitut, återfuktande eller smörjande ögongeler eller salva) minst varannan timme under dygnets vakna timmar. Allvarliga behandlingsrelaterade torra ögon ska utvärderas av en ögonläkare.

Oftalmologiska undersökningar ska utföras varje månad, inklusive ett Amsler-rutnätstest, under de första fyra månaderna av behandlingen och var tredje månad därefter, och skyndsamt när som helst synsymtom uppkommer (se avsnitt 4.2). Om någon avvikelse observeras, följ riktlinjerna i tabell 3. Oftalmologisk undersökning ska innefatta bedömning av synskärpa, spaltlampsundersökning, funduskopi och optisk koherenstomografi. Patienter som återupptagit behandling med Balversa efter en okulär biverkning ska följas noggrant, vilket inkluderar kliniska oftalmologiska undersökningar.

När CSR inträffar ska behandlingen med Balversa avbrytas och sättas ut permanent om inte symtomen har gått tillbaka inom 4 veckor eller om den är av grad 4 i svårighet. För okulära biverkningar, följ riktlinjerna för dosändring (se avsnitt 4.2, Hantering av ögonförändringar).

Hyperfosfatemi

Balversa kan orsaka hyperfosfatemi. Långvarig hyperfosfatemi kan leda till mjukdelsmineralisering, kutan kalcinos, icke-uremisk kalcifylaxi, hypokalcemi, anemi, sekundär hyperparatyreodism, muskelkramper, krampanfall, förlängt QT-intervall och arytmier. Hyperfosfatemi rapporterades tidigt under behandling med Balversa där de flesta fall inträffade inom de första 3-4 månaderna och fall av grad 3 inträffade under den första månaden.

Kontrollera för hyperfosfatemi under hela behandlingen. Intaget av fosfat i kosten (600-800 mg dagligen) ska begränsas och samtidig användning av medel som kan öka serumfosfatnivåerna ska undvikas för serumfosfatnivåer $\geq 5,5$ mg/dl (se avsnitt 4.2). D-vitamintillskott till patienter som får erdafitinib rekommenderas inte på grund av potentiellt bidrag till ökade serumfosfat- och kalciumnivåer.

Om serumfosfatnivån överstiger 7,0 mg/dl, överväg att lägga till en oral fosfatbindare tills serumfosfatnivån återgår till $< 7,0$ mg/dl. Överväg att avbryta behandlingen, minska dosen eller sätta ut behandlingen med Balversa permanent baserat på varaktighet och svårighetsgrad av hyperfosfatemi enligt tabell 2 (se avsnitt 4.2).

Användning med läkemedel som är förlänger QT-intervall

Försiktighet bör iaktas när Balversa administreras med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller läkemedel som potentiellt kan inducera torsades de pointes, såsom antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, ibutilid), makrolidantibiotika, SSRI (t.ex. citalopram, escitalopram), metadon, moxifloxacin och antipsykotika (t.ex. haloperidol och thioridazin).

Hypofosfatemi

Hypofosfatemi kan uppstå under behandling med Balversa. Serumfosfatnivåer ska följas under behandling, samt vid behandlingsuppehåll med erdafitinib. Om serumfosfatnivån sjunker under normala nivåer ska fosfatsänkande behandling och begränsningar av fosfatintag i kosten (i förekommande fall) avbrytas. Allvarlig hypofosfatemi kan ge symtom som förvirring, krampanfall, fokala neurologiska fynd, hjärtsvikt, andningssvikt, muskelsvaghet, rabdomyolys och hemolytisk anemi. Se avsnitt 4.2 för dosjusteringar. Symptomen på hypofosfatemi var av grad 3-4 hos 1,0 % av patienterna.

Nagelförändringar

Nagelförändringar som onykolys, missfärgning och nagelbandsinfektion är mycket vanliga vid behandling med Balversa (se avsnitt 4.8).

Patienter ska kontrolleras för tecken och symtom på nageltoxicitet. Råd om förebyggande behandling ska ges patienterna såsom anvisningar om god hygien, receptfria nagelstärkande medel vid behov och kontroll för tecken på infektion. Behandlingen med Balversa ska sättas ut eller justeras baserat på erdafitinib-relaterad toxicitet, enligt beskrivning i tabell 4.

Hudförändringar

Hudförändringar som inkluderar torr hud, hand- och fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, PPES), alopeci och pruritus är mycket vanliga vid behandling med Balversa (se avsnitt 4.8). Patienter ska följas och ges understödande vård, som att undvika onödig exponering för solljus och överdriven användning av tvål samt bad. Patienter ska regelbundet använda mjukgörande medel och undvika parfymerade produkter. Behandling med Balversa ska sättas ut eller justeras baserat på erdafitinib-relaterad toxicitet, enligt beskrivning i tabell 4.

Ljuskänslighetsreaktioner

Försiktighet ska iakttas vid solexponering genom att bära skyddande kläder och/eller använda solskyddsmedel, på grund av den potentiella risken för fototoxicitetsreaktioner i samband med behandling med Balversa.

Slemhinneförändringar

Stomatit och muntorrhet är mycket vanligt förekommande vid behandling med Balversa (se avsnitt 4.8). Patienter ska uppmanas att söka vård om symtomen förvärras. Patienter ska följas och ges understödjande vård som god munhygien, munsköljning med bikarbonat tre till fyra gånger om dagen vid behov, samt att undvika kryddstark och/eller syrlig mat. Behandlingen med Balversa ska sättas ut eller justeras baserat på erdafitinib-relaterad toxicitet, enligt beskrivning i tabell 4.

Laboratorietester

Förhöjningar av kreatinin, hyponatremi, transaminasförhöjningar och anemi har rapporterats hos patienter som får Balversa (se avsnitt 4.8). Fullständiga blodvärden och serumkemi ska utföras regelbundet under behandling med Balversa för att hålla sådana förändringar under uppsikt.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Baserat på verkningsmekanismen och fynd i reproduktionsstudier på djur är erdafitinib embryotoxiskt och teratogent (se avsnitt 5.3). Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. Kvinnliga fertila patienter ska informeras om att använda en högeffektiv preventivmetod före och under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.6). Manliga patienter ska rådas att använda en effektiv preventivmetod (t.ex. kondom) och inte donera eller lagra sperma under behandlingen med och under 1 månad efter den sista dosen av Balversa (se avsnitt 4.6).

Graviditetstest med en mycket hög känslighet rekommenderas för fertila kvinnor innan behandling med Balversa påbörjas.

Kombination med starka eller måttliga CYP2C9- eller CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av Balversa och måttliga CYP2C9- eller starka CYP3A4-hämmare kräver dosjustering (se avsnitt 4.5).

Kombination med starka eller måttliga CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av Balversa med preparat som är starka CYP3A4-inducerare rekommenderas inte. Samtidig användning av Balversa med måttliga CYP3A4-inducerare kräver dosjustering (se avsnitt 4.5).

Kombination med hormonella preventivmedel

Samtidig administrering av Balversa kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Patienter som använder hormonella preventivmedel ska rådas att använda en alternativ preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerare (t.ex. icke-hormonell intrauterin spiral) eller en ytterligare icke-hormonell preventivmetod (t.ex. kondom) under behandlingen och fram till 1 månad efter den sista dosen av Balversa (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfri”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på Balversa

Måttliga CYP2C9- eller starka CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering med en måttlig CYP2C9- eller stark CYP3A4-hämmare ökade exponeringen av erdafitinib och kan leda till ökad läkemedelsrelaterad toxicitet. Erdafitinibs medelkvoter (90 % KI) för $C_{\max}$ och AUC_{∞} var 121 % (99,9, 147) respektive 148 % (120, 182) vid samtidig administrering med flukonazol, en måttlig CYP2C9- och CYP3A4-hämmare, jämfört med enbart erdafitinib. $C_{\max}$ för

erdafitinib var 105 % (90 % KI: 86,7, 127) och AUC_{∞} var 134 % (90 % KI: 109, 164) när det administreras samtidigt med itraconazol, en stark CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare, jämfört med enbart erdafitinib. Överväg alternativa medel med ingen eller minimal enzymhämningspotential. Om Balversa administreras samtidigt med en måttlig CYP2C9- eller stark CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, ceritinib, klaritromycin, telitromycin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sakvinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron eller piperin), minska dosen av Balversa till nästa lägre dos baserat på tolerabilitet (se avsnitt 4.2). Om den måttliga CYP2C9- eller starka CYP3A4-hämmaren sätts ut kan dosen av Balversa justeras efter tolerans (se avsnitt 4.4).

Grapefrukt och pomerans ska undvikas när Balversa tas på grund av stark CYP3A4-hämning (se avsnitt 4.2).

Starka eller måttliga CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering med karbamazepin, en stark CYP3A4-inducerare och svag CYP2C9-inducerare leder till minskad exponering av erdafitinib. Medelkvoterna av $C_{\max}$ och AUC_{∞} för erdafitinib var 65,4 % (90 % KI: 60,8, 70,5) respektive 37,7 % (90 % KI: 35,4, 40,2) vid samtidig administrering med karbamazepin jämfört med enbart erdafitinib. Undvik samtidig administrering av Balversa med preparat som är starka inducerare av CYP3A4 (såsom apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört). Om Balversa administreras samtidigt med en måttlig CYP3A4-inducerare (såsom dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagolix, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, pexidartinib, fenobarbital, primidon, repotrektinib, rifabutin, sotorasib och telotristatetyl), ska dosen ökas försiktigt med 1 till 2 mg och justeras gradvis varannan till var tredje vecka baserat på klinisk monitorering av biverkningar, dock inte så att dosen överstiger 9 mg. Om den måttliga CYP3A4-induceraren sätts ut kan dosen av Balversa behöva justeras med avseende på tolerans (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Effekt av Balversa på andra läkemedel

Huvudsakliga CYP-isoformsubstrat (inklusive hormonella preventivmedel)

Medelkvoter för $C_{\max}$ och AUC_{∞} för midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat) var 86,3 % (90 % KI: 73,5, 101) respektive 82,1 % (90 % KI: 70,8, 95,2) vid samtidig administrering med erdafitinib jämfört med enbart midazolam. Erdafitinib har ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för midazolam. Det kan dock inte uteslutas att CYP3A4-inducering efter administrering av enbart Balversa eller vid samtidig administrering av andra CYP3A4-inducerare med Balversa kan minska effekten av hormonella preventivmedel.

Patienter som använder hormonella preventivmedel ska rådas att använda en alternativ preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerare (t.ex. icke-hormonell intrauterin spiral) eller en ytterligare icke-hormonell preventivmetod (t.ex. kondom) under behandlingen och fram till 1 månad efter den sista dosen av Balversa (se avsnitt 4.4).

P-glykoprotein (P-gp)-substrat

Erdafitinib är en hämmare av P-gp. Samtidig administrering av Balversa och P-gp-substrat kan öka deras systemiska exponering. Orala P-gp-substrat med smalt terapeutiskt fönster (såsom kolchicin, digoxin, dabigatran och apixaban) ska tas minst 6 timmar före eller efter erdafitinib för att minimera risken för interaktioner.

Organisk katjontransportör 2 (OCT2)-substrat

Medelkvoter för $C_{\max}$ och AUC_{∞} för metformin (ett känsligt OCT2-substrat) var 109 % (90 % KI: 90,3, 131) respektive 114 % (90 % KI: 93,2, 139) vid samtidig administrering med erdafitinib jämfört med enbart metformin. Erdafitinib har ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för metformin.

Läkemedel som kan förändra serumfosfatnivåerna

Hos patienter som får Balversa ska läkemedel som kan förändra serumfosfatnivåerna undvikas tills bedömningen av serumfosfatnivån mellan 14 och 21 dagar efter påbörjad behandling på grund av potentiell påverkan på upptitreringsbeslutet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetoder för män och kvinnor

Baserat på verkningsmekanismen och fynd i reproduktionsstudier på djur kan erdafitinib orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Fertila kvinnliga patienter ska informeras om att använda en högeffektiv preventivmetod före och under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen av Balversa. Manliga patienter ska informeras om att använda en effektiv preventivmetod (t.ex. kondom) och inte donera eller lagra sperma under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen av Balversa.

Samtidig administrering av Balversa kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Patienter som använder hormonella preventivmedel ska rådas att använda en alternativ preventivmetod som inte påverkas av enzyminducerare (t.ex. icke-hormonell intrauterin spiral) eller en ytterligare icke-hormonell preventivmetod (t.ex. kondom) under behandlingen och i 1 månad efter den sista dosen av Balversa (se avsnitt 4.5).

Graviditetstest

Graviditetstest med en mycket hög känslighet rekommenderas för fertila kvinnor innan behandling med Balversa påbörjas.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av erdafitinib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på verkningsmekanismen för erdafitinib och fynden i reproduktionsstudier på djur ska Balversa inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med erdafitinib.

Om Balversa används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med Balversa, informera patienten om den potentiella risken för fostret och ge patienten råd om hennes kliniska och terapeutiska behandlingsalternativ. Patienter ska uppmanas att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om de blir gravida eller misstänker graviditet under behandling med Balversa och upp till 1 månad efteråt.

Amning

Det finns inga data om förekomsten av erdafitinib i bröstmjolk eller effekterna av erdafitinib på det ammade spädbarnet eller på mjölkproduktionen.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling och i 1 månad efter den sista dosen av Balversa.

Fertilitet

Det finns inga data från människa om effekten av erdafitinib på fertilitet. Specifika fertilitetsstudier på djur har inte utförts med erdafitinib (se avsnitt 5.3). Baserat på preliminär fertilitetsbedömning i allmänna djurstudier (se avsnitt 5.3) och på erdafitinibs farmakologi kan försämring av manlig och kvinnlig fertilitet inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Balversa har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ögonförändringar såsom central serös retinopati eller keratit har observerats med FGFR-hämmare och med Balversa-behandling. Om patienter upplever behandlingsrelaterade symtom som påverkar synen rekommenderas att de inte framför fordon eller använder maskiner förrän dessa symtom avtar (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var hyperfosfatemi (78,5 %), diarré (55,5 %), stomatit (52,8 %), muntorrhet (39,9 %), minskad aptit (31,7 %), anemi (28,2 %), torr hud (28,0 %), central serös retinopati (28,0 %), förstoppning (27,3 %), dysgeusi (26,3 %), hand- och fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom; PPES) (25,5 %), alopeci (23,2 %), asteni (23,0 %), ökad alaninaminotransferas (21,7 %), onykolys (21,7 %), trötthet (20,3 %), illamående (18,6 %), viktnedgång (18,4 %), ökad aspartataminotransferas (18,0 %), torra ögon (16,7 %), missfärgning av naglar (15,9 %), kräkningar (13,8 %), ökad blodkreatinin (13,8 %), hyponatremi (13,4 %), paronyki (12,5 %), nageldystrofi (11,9 %), onykomad (11,5 %), näsblod (10,6 %), nagelförändring (10,2 %) och buksmärtor (10,0 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre var stomatit (10,6 %), hyponatremi (8,8 %), hand- och fotsyndrom (7,9 %), onykolys (4,8 %), diarré (4,0 %), hyperfosfatemi (2,9 %), minskad aptit (2,5 %) och nageldystrofi (2,5 %). Behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 (47,6 % jämfört med 43,5 %) och relaterade allvarliga biverkningar (14,6 % jämfört med 10,5 %) rapporterades oftare för patienter som var 65 år eller äldre jämfört med patienter < 65 år.

Biverkningar som föranledde dosminskning förekom hos 59,7 % av patienterna. Stomatit (15,4 %), hand- och fotsyndrom (9,6 %), onykolys (7,3 %) och hyperfosfatemi (5,2 %) var de vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning.

Biverkningar som föranledde utsättande av behandlingen inträffade hos 19,4 % av patienterna. Avlossning av retinalt pigmentepitel (1,7 %) och stomatit (1,5 %) var de vanligaste biverkningarna som föranledde utsättningar av behandling.

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen är baserad på sammanslagna data från 479 patienter med lokalt avancerat icke-resektabel eller metastaserande urotelial cancer som behandlades med Balversa i kliniska studier. Patienterna behandlades med Balversa med 8/9 mg startdos oralt en gång dagligen. Medianbehandlingstiden var 4,8 månader (intervall 0,1 till 43,4 månader).

Biverkningar observerade i kliniska studier listas nedan i tabell 6 efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$) och mycket sällsynta (< $1/10\,000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar som har identifierats i kliniska studier

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Endokrina systemet	vanliga	hyperparatyreos
Metabolism och nutrition	mycket vanliga	hyperfosfatemi, hyponatremi, minskad aptit
	vanliga	hyperkalcemi, hypofosfatemi
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	dysgeusi
Ögon	mycket vanliga	central serös retinopati ^a , torra ögon
	vanliga	ulcerös keratit, keratit, konjunktivit, xeroftalmi, katarakt, blefarit, ökad tårbildning
Blodkärl	mindre vanliga	vaskulär förkalkning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mycket vanliga	näsblod
	vanliga	nästorrhet
Magtarmkanalen	mycket vanliga	diarré, stomatit ^b , muntorrhet, förstoppning, illamående, kräkningar, buksmärtor
	vanliga	dyspepsi

Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	paronyki, onykolys, onykomades, nageldystrofi, nagelförändring, nagelmissfärgning, hand- och fotsyndrom, alopeci, torr hud
	vanliga	onychalgi, onychoclasia, vertikala linjer i naglarna, hudsprickor, klåda, hudexfoliering, xerodermi, hyperkeratos, hudlesion, eksem, utslag
	mindre vanliga	blödning från nagelbädden, obehag i nageln, hudatrofi, palmarerytem, hudtoxicitet
Njurar och urinvägar	vanliga	akut njurskada, nedsatt njurfunktion, njursvikt
Lever och gallvägar	vanliga	hepatisk cytolys, förändringar i leverfunktionen, hyperbilirubinemi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga	asteni, trötthet
	mindre vanliga	torra slemhinnor
Blodet och lymfsystemet	mycket vanliga	anemi
Undersökningar och provtagningar	mycket vanliga	minskad vikt, ökat kreatinin i blodet, ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas

^a Central serös retinopati inkluderar näthinneavlossning, glaskroppsavlossning, retinalt ödem, retinopati, korioretinopati, avlossning av näthinnepigmentepitel, avlossning av makulärt retinalt pigmentepitel, makulaavlossning, serös näthinneavlossning, subretinal vätska, retinal förtjockning, korioretinit, serös retinopati, makulopati, koroidal effusion, dimsyn, nedsatt syn och nedsatt synskärpa

^b Stomatit innefattar munsår

Beskrivning av utvalda biverkningar

Central serös retinopati (CSR)

Biverkningar av CSR rapporterades hos 31,5 % av patienterna med en mediantid till första debut, för en biverkning av någon grad, på 51 dagar (se avsnitt 4.4). De vanligaste rapporterade förändringarna var dimsyn, korioretinopati, avlossning av RPE, nedsatt synskärpa, nedsatt syn, näthinneavlossning, retinopati och subretinal vätska. CSR av grad 3 eller 4 rapporterades hos 2,7 % av patienterna. Majoriteten av förändringarna av central serös retinopati inträffade inom de första 90 dagarna av behandlingen. Vid tidpunkten för datainsamling hade CSR gått tillbaka för 43,0 % av patienterna. Hos patienter med CSR, hade 11,3 % dosavbrott och 14,6 % hade dosminskningar. 3,3 % av patienterna avbröt behandlingen med Balversa på grund av: avlossning av RPE (1,7 %), korioretinopati (0,6 %), nedsatt synskärpa (0,6 %), makulopati (0,4 %), dimsyn (0,2 %), nedsatt syn (0,2 %), näthinneavlossning (0,2 %) och subretinal vätska (0,2 %).

Övriga ögonförändringar

Ögonförändringar (andra än central serös retinopati) rapporterades hos 36,3 % av patienterna. De vanligaste rapporterade förändringarna var torra ögon (16,7 %), konjunktivit (9,8 %) och ökat tårflöde (9,2 %). Av patienter med förändringar hade 4,8 % dosminskningar och 6,7 % hade dosavbrott. 1,3 % av patienterna avbröt behandlingen med erdafitinib på grund av ögonförändringar. Mediantiden till första debut av ögonförändringar var 53 dagar (se avsnitt 4.4).

Nagelförändringar

Nagelförändringar rapporterades hos 62,6 % av patienterna. De vanligaste rapporterade förändringarna inkluderade onykolys (21,7 %), missfärgning av naglar (15,9 %), paronyki (12,5 %), nageldystrofi (11,9 %) och onykomades (11,5 %). Incidensen av nagelförändringar ökade efter den första exponeringsmånaden. Mediantiden till debut för någon grad av nagelförändringar var 63 dagar.

Hudförändringar

Hudförändringar rapporterades hos 54,5 % av patienterna. De vanligaste rapporterade förändringarna var torr hud (28 %) och hand- och fotsyndrom (25,5 %). Mediantiden till debut för någon grad av hudförändring var 47 dagar.

Störningar i magtarmkanalen

Störningar i magtarmkanalen rapporterades hos 83,9 % av patienterna. De vanligaste rapporterade störningarna var diarré (55,5 %), stomatit (52,8 %) och muntorrhet (39,9 %). Mediantiden till debut för någon grad av störning i magtarmkanalen var 15 dagar.

Hyperfosfatemi och mjukdelsmineralisering

Erdaftinib kan orsaka hyperfosfatemi. Ökade fosfatnivåer är en förväntad och övergående farmakodynamisk effekt (se avsnitt 5.1). Hyperfosfatemi rapporterades som en biverkning hos 78,5 % av patienterna som behandlades med Balversa. Hyperfosfatemi rapporterades tidigt under behandling med erdaftinib med fall av grad 1–2 som vanligtvis inträffade inom de första 3–4 månaderna och fall av grad 3 som inträffade under den första månaden. Mediantiden till debut för fall av någon grad av hyperfosfatemi var 16 dagar. Vaskulär förkalkning har observerats hos 0,2 % av patienterna som behandlades med Balversa (se avsnitt 4.2). Hyperkalcemi och hyperparatyreos har observerats hos 6,1 % respektive 2,9 % av patienterna behandlade med Balversa (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Hypofosfatemi

Erdaftinib kan orsaka hypofosfatemi. Hypofosfatemi förekom hos 5,6 % av patienterna. Hypofosfatemireaktionerna var av grad 3–4 hos 1,0 % av patienterna. Mediantiden till debut för grad 3 var 140 dagar. Inga av fallen var allvarliga, ledde till utsättning eller dossänkning. Dosavbrott gjordes hos 0,2 % av patienterna.

Avvikande laboratorieresultat

Avvikande laboratorieresultat (utöver hyperfosfatemi, som beskrivs separat) sågs hos 53,4 % av patienterna. De vanligast rapporterade avvikande laboratorieresultaten var anemi (28,2 % (135 patienter); mediantiden till debut 44 dagar, 38,5 % (52/135) återställdes), förhöjt alaninaminotransferas (21,7 % (104 patienter); mediantiden till debut 41 dagar; 75 % (78/104) återställdes), förhöjt aspartataminotransferas (18 % (86 patienter); mediantiden till debut 37 dagar; 73,3 % (63/86) återställdes), förhöjt blodkreatinin (14,2 % (68 patienter); mediantiden till debut 57 dagar; 44,1 % (30/68) återställdes) och hyponatremi (13,4 % (64 patienter); mediantiden till debut 55 dagar; 51,6 % (33/64) återställdes).

Pediatrisk population

Snabbare tillväxt och epifysglidning av lårbenshuvudet har rapporterats hos pediatriska patienter (< 18 år) som fått erdaftinib i kliniska prövningar utanför den godkända indikationen och under off label-behandling efter godkännandet för försäljning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av Balversa. I händelse av en överdos, stoppa behandlingen med Balversa och vidta allmänna stödjande åtgärder tills den kliniska toxiciteten har minskat eller försvunnit.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01EN01

Verkningsmekanism

Erdaftinib är en pan-fibroblasttillväxtfaktorreceptor (FGFR)-tyrosinkinashämmare.

Farmakodynamisk effekt

Serumfosfat

Erdaftinib ökar serumfosfatkoncentrationen, en sekundäreffekt av FGFR-hämning (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Klinisk effekt

Effekten av Balversa utvärderades i BLC3001-studiekohort 1, en randomiserad, öppen, multicenterstudie i fas 3 för att utvärdera den totala överlevnaden (OS) av erdaftinib jämfört med kemoterapi (docetaxel eller vinflunin) hos patienter med avancerad (icke-resektabel eller metastaserande) urotelial cancer med specifika genetiska förändringar i FGFR, och som har progredierat efter en eller två tidigare behandlingar, varav minst en inkluderar en programmerad celldödsreceptor-1 (PD-1)- eller programmerad celldödsligand-1 (PD-L1)-hämmare (anti-PD-(L)-1) som används vid behandling av lokalt avancerade icke-resektabla eller metastaserande tillstånd. Patienter som fick neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi eller immunterapi och visade sjukdomsprogression inom 12 månader efter den sista dosen anses ha fått systemisk behandling vid metastaserad sjukdom. Patienter med okontrollerad kardiovaskulär sjukdom under de föregående tre månaderna eller med grad 2 eller högre (≥ 481 ms) QTc-förlängning och försämrad sårhäkning exkluderades från studien, liksom patienter med central serös retinopati eller näthinneavlossning oberoende av allvarlighetsgrad.

Huvudsakliga effektdata är baserade på 266 patienter som tidigare fått anti-PD-(L)1-behandling och randomiserades till erdaftinib (8 mg med individualiserad upptitrering till 9 mg om serumfosfatnivån är $< 9,0$ mg/dl och utan läkemedelsrelaterad toxicitet) jämfört med kemoterapi (docetaxel 75 mg/m² en gång var tredje vecka eller vinflunin 320 mg/m² en gång var tredje vecka).

I studien krävdes det att kvalificerade patienter skulle ha minst en av följande FGFR-fusioner: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 eller en av följande FGFR3-genmutationer: R248C, S249C, G370C eller Y373C. Molekylär lämplighet bestämdes med hjälp av centrala (74,6 %) eller lokala (25,4 %) FGFR-resultat. Tumörprover testades för FGFR-genförändringar med *Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit* vid det centrala laboratoriet. Lokala historiska test på tumör- eller blodprover utfördes med lokal *Next Generation Sequencing (NGS)* testning. Bland det begränsade antalet patienter som inkluderats baserat på lokal testning och som hade tumörprover tillgängliga för bekräftelsestestning observerades en överensstämmelse på 75,6 %, då det centrala testet användes.

I studiekohorten hade 99,2 % av patienterna FGFR-genförändringar (2 patienter hade inte FGFR-förändringar: 80,8 % av patienterna hade FGFR3-mutationer, 16,5 % av patienterna hade FGFR3-fusioner och 1,9 % av patienterna hade både FGFR3-mutationer och fusioner). Inga patienter observerades med FGFR2-förändringar i denna studiekohort. En tumör som med känsliga FGFR3-genförändringar är en tumör med minst en av följande FGFR-fusioner: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 eller en av följande FGFR3-genmutationer: R248C, S249C, G370C eller Y373C. Alla patienter i studiekohorten med FGFR-förändringar hade minst en FGFR3-förändring. FGFR3-S249C var den vanligaste förändringen (46,6 %) följt av FGFR3-Y373C (16,9 %) och FGFR3-TACC3-fusion (9,8 %).

De demografiska egenskaperna var balanserade mellan grupperna som behandlades med erdaftinib och kemoterapi. Medianåldern vid fullständig screening var 67 år (intervall: 32 till 86 år). Majoriteten av patienterna var 65 år eller äldre: 19,9 % 65 till 69 år, 19,9 % 70 till 74 år, 21,1 % 75 år eller äldre. Majoriteten av patienterna var män (71,4 %), vita (54,1 %) och från Europa (60,9 %).

Alla patienter hade övergångsepitelcancer med en liten procentandel (5,3 %) av patienterna som hade mindre komponenter (< 50 % totalt) av varianthistologi. Den primära tumörplaceringen var de övre urinvägarna hos 33,5 % av patienterna och nedre urinvägarna hos 66,5 %. Patienterna hade en ECOG-status vid behandlingsstart på 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) eller 2 (9,4 %).

Alla patienter fick minst en tidigare linje av anticancerterapi som måste ha inkluderat en anti-PD-(L)-1. De mest förekommande anti-PD-(L)-1-behandlingarna inkluderade pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) och atezolizumab (19,5 %). Tidigare behandling med kemoterapi var inget krav men majoriteten av patienterna (89,1 %) hade fått minst en tidigare behandlingslinje med kemoterapi. Nästan alla patienter fick platinabaserad kemoterapi (89,7 % i erdafitinibgruppen, 85,4 % i kemoterapigruppen): mest förekommande cisplatin (55,9 % i erdafitinibgruppen, 45,4 % i kemoterapigruppen) följt av karboplatin (27,2 % i erdafitinibgruppen, 31,5 % i kemoterapigruppen).

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Bedömning av radiologiskt svar utfördes av prövarna enligt *RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1)* tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, återkallande av samtycke eller beslut av prövaren att sätta ut behandlingen eller avslut av studien, beroende på vilket som inträffade först. Progressionsfri överlevnad (PFS), total svarsfrekvens (ORR) och svarsduration inkluderades som sekundära effektmått.

Behandling med erdafitinib visade en statistiskt signifikant förbättring av OS för patienter som behandlades med erdafitinib, och erdafitinib förlängde OS jämfört med behandling med kemoterapi (median-OS på 12,1 jämfört med 7,8 månader) (se tabell 7).

Effektresultaten sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Översikt över effektresultat för studie BLC3001 kohort 1

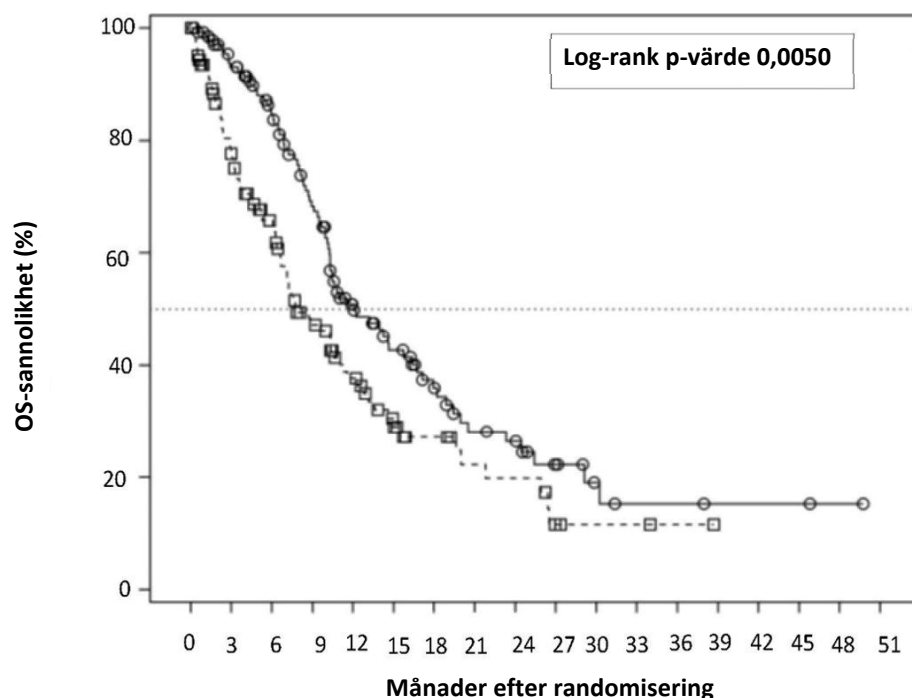
	Erdafitinib (n = 136)	Kemoterapi (n = 130)
Total överlevnad (OS)		
Antal fall (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Median, månader (95 % KI)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
HR (95 % KI)	0,64 (0,44, 0,93) ^a	
p-värde	0,0050	
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal fall (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Median, månader (95 % KI)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
HR (95 % KI)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
p-värde	0,0002	
Objektiv svarsfrekvens (ORR), bekräftad		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Svarsduration, bedömd av prövaren, bekräftad		
Median, månader (95 % KI)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Alla rapporterade p-värden är 2-sidiga.

^a Upprepade konfidensintervall tillhandahålls.

Kaplan-Meier OS-kurvan för de två behandlingsarmarna visas i figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för OS – icke-stratifierad analys (BLC3001-studiekohort 1)



Patienter med risk

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

Äldre patienter

I den kliniska studien av Balversa var 60,9 % av patienterna 65 år eller äldre (39,8 % var 65 -< 75 år och 21,1 % av patienterna var 75 år eller äldre). Ingen övergripande skillnad i effekt sågs mellan äldre och yngre vuxna patienter.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för erdafitinib för alla grupper av den pediatrika populationen för urotelialt karcinom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter engångsdosering och upprepad dosering en gång dagligen ökade exponeringen för erdafitinib (maximal observerad plasmakoncentration [C_{max}] och arean under plasmakoncentrations-tidskurvan [AUC]) på ett dosproportionellt sätt över dosintervallet 0,5 till 12 mg. *Steady-state* uppnåddes efter 2 veckor med dosering en gång dagligen och det genomsnittliga ackumuleringsförhållandet var fyrfaldigt hos patienter med cancer. Efter administrering av 8 mg en gång dagligen, den föreslagna startdosen, var genomsnittlig (variationskoefficient [CV %]) erdafitinib *steady-state* C_{max} , AUC_{τ} och minsta observerade plasmakoncentration (C_{min}) 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng·h/ml (59,9 %) och 936 ng/ml (64,9 %) hos patienter med cancer. Dagliga fluktuationer i plasmakoncentrationerna av erdafitinib var låga med ett genomsnittligt (CV %) topp-till-dalförhållande på 1,47 (23 %) vid *steady-state* vid daglig dosering.

Absorption

Efter oral administrering av engångsdos var mediantiden för att uppnå maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$) 2,5 timmar (intervall: 2 till 6 timmar) hos friska frivilliga och oral absorption är nästan fullständig.

Effekt av mat

Administrering av erdafitinib till friska frivilliga under fasta och tillsammans med en måltid med hög fetthalt resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar av $C_{\max}$ och AUC. Medelvärden för AUC_{∞} och $C_{\max}$ minskade med 6 % respektive 14 % när erdafitinib ges samtidigt med en måltid med hög fetthalt. Mediantiden för att nå $t_{\max}$ försenades med cirka 1,5 timmar med mat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för erdafitinib hos patienter med cancer var 0,411 l/kg. Erdafitinib var bundet till humana plasmaproteiner till 99,7 %, företrädesvis till α_1 -syraglykoprotein.

Metabolism

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för erdafitinib. Erdafitinib metaboliseras primärt hos människa av CYP2C9 och CYP3A4 för att bilda den O-demetylerade huvudmetaboliten. Bidraget från CYP2C9 och CYP3A4 till total clearance av erdafitinib uppskattas till 39 % respektive 20 %. Oförändrad erdafitinib var den huvudsakliga läkemedelsrelaterade fraktionen i plasma. Det fanns inga cirkulerande metaboliter.

Eliminering

Genomsnittlig total skenbar clearance (CL/F) av erdafitinib var 0,362 l/timme hos patienter med cancer.

Den genomsnittliga effektiva halveringstiden för erdafitinib hos patienter med cancer var 58,9 timmar.

Upp till 16 dagar efter en enstaka oral administrering av radiomärkt [^{14}C]-erdafitinib återfanns 69 % av dosen i feces (14–21 % som oförändrat erdafitinib) och 19 % i urin (13 % som oförändrat erdafitinib) hos friska frivilliga.

Särskilda populationer

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för erdafitinib observerades baserat på ålder (21–92 år), kön, etnicitet (vit, latinamerikansk eller asiatisk), kroppsvikt (36–166 kg), lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för erdafitinib har inte studerats hos pediatrika patienter.

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för erdafitinib observerades mellan studiedeltagare med normal njurfunktion (absolut GFR-MDRD [*absolute glomerular filtration rate modification of diet in renal disease*] ≥ 90 ml/min) och studiedeltagare med lätt (absolut GFR-MDRD 60 till 89 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (absolut GFR-MDRD 30 till 59 ml/min) baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Ingen information finns tillgänglig för studiedeltagare med svårt nedsatt njurfunktion (absolut GFR-MDRD mindre än 30 ml/min) eller nedsatt njurfunktion som kräver dialys, på grund av brist på farmakokinetiska data ($n = 7$, 0,8 %).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för erdafitinib undersöktes hos deltagare med redan existerande lätt ($n = 8$) eller måttligt ($n = 8$) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B) och hos friska kontrolldeltagare med normal leverfunktion ($n = 8$). Den totala AUC_{∞} var 82 % och 61 % hos deltagare med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med deltagare med normal leverfunktion. Den totala $C_{\max}$ var 83 % och 74 % hos deltagare med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med deltagare med normal leverfunktion. Den fria AUC_{∞} var 95 % och 88 % hos deltagare med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med deltagare med normal

leverfunktion. Den fria $C_{\max}$ var 96 % och 105 % hos deltagare med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med deltagare med normal leverfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för erdafitinib observerades hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion och studiedeltagare med normal leverfunktion. Farmakokinetiken för erdafitinib hos studiedeltagare med svårt nedsatt leverfunktion är okänd på grund av begränsade data.

Läkemedelsinteraktioner

Effekt av P-gp-hämmare på erdafitinib

Erdafitinib är ett substrat för P-gp. P-gp-hämmare förväntas inte påverka farmakokinetiken för erdafitinib på ett kliniskt relevant sätt.

Effekt av syrasänkande medel på erdafitinib

Erdafitinib har tillräcklig löslighet över pH-intervallet 1 till 7,4. Syrasänkande medel (t.ex. antacida, H_2 -antagonister eller protonpumpshämmare) förväntas inte påverka biotillgängligheten av erdafitinib.

Effekt av sevelamer på erdafitinib

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för erdafitinib observerades hos patienter som tog sevelamer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

De viktigaste toxikologiska fynden efter upprepad administrering av erdafitinib till både råttor och hundar var relaterade till den farmakologiska aktiviteten av erdafitinib som en irreversibel hämmare av FGFR, inklusive ökad oorganisk fosfor och kalcium i plasma, ektopisk mineralisering i olika organ och vävnader, lesioner i ben/brosk vid erdafitinibexponeringar som är lägre än den mänskliga exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen. Hornhinneatrofi (förtunning av hornhinneepitel) sågs hos råttor och tårkörtelatrofi, förändringar i päls och klor samt tandförändringar sågs efter 3 månaders behandling hos råttor och hundar. Störning av fosfathomeostas observerades hos råttor och hundar vid exponering som var lägre än exponering som uppmättes hos människa vid alla doser som studerades.

Mjukdelsmineraliseringar (förutom aortamineraliseringen hos hundar) och kondroiddysplasi hos råttor och hundar och bröstkörtelatrofi hos råttor hade delvis till helt gått tillbaka efter en 4-veckors läkemedelsfri återhämtningsperiod.

Erdafitinib har en inneboende blockerande effekt på hERG (*human ether-à-go-go-relaterad gen*) med proarytmisk benägenhet som uttrycktes som en förlängd repolarisering (korrigerat QT-intervall) efter intravenös dosering till hund och marsvin under anestesi, samt efter oral dosering till vaken hund. "Ingen effekt"-nivån motsvarar en säkerhetsmarginal på 2,4 relativt till klinisk *steady-state* fri maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$, u) för en dos på 9 mg en gång dagligen.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera den karcinogena potentialen hos erdafitinib. Erdafitinib ansågs inte genotoxiskt i standardpanelen för genotoxicitetsanalyser enligt god laboratoriesed (GLP).

Reproduktionstoxikologi

Erdafitinib var teratogent och embryotoxiskt hos råttor vid lägre exponeringar än humana exponeringar. Fostertoxicitet karakteriserades av hand-/fotdefekter och missbildningar av några större blodkärl såsom aorta (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Fertilitet

Specifika fertilitetsstudier på djur har inte utförts med erdafitinib. I den tremånaders allmänna toxicitetsstudien visade erdafitinib dock effekter på honrättors fortplantningsorgan (nekros av

gulkroppen) vid en exponering som närmade sig AUC hos patienter vid maximal rekommenderad dos på 9 mg en gång dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Filmdragering (Opadry amb II)

Glycerolmonokaprylokaprat typ I

Poly(vinylalkohol), delvis hydrolyserad

Natriumlaurilsulfat

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Balversa 4 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Filmdragering (Opadry amb II)

Glycerolmonokaprylokaprat typ I

Poly(vinylalkohol), delvis hydrolyserad

Natriumlaurilsulfat

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Balversa 5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Filmdragering (Opadry amb II)

Glycerolmonokaprylokaprat typ I

Poly(vinylalkohol), delvis hydrolyserad

Natriumlaurilsulfat

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Burkar

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk

HDPE (högdensitetspolyetylen)-burk med en barnskyddande förslutning av PP (polypropylen) och induktionsförseglingsfoder. Varje kartong innehåller en burk med 28, 56 eller 84 filmdragerade tabletter.

3 mg tablett:

- Varje kartong med 56 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 56 tabletter.
- Varje kartong med 84 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 84 tabletter.

4 mg tablett:

- Varje kartong med 28 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 28 tabletter.
- Varje kartong med 56 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 56 tabletter.

5 mg tablett:

- Varje kartong med 28 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 3 mg (BURK)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 3 mg erdafitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas. Svälj tabletten hel.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera oanvända läkemedel enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

balversa 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT 3 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 3 mg erdafitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 tabletter
84 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas. Svälj tabletten hel.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 4 mg (BURK)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Balversa 4 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg erdafitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas. Svälj tabletten hel.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera oanvända läkemedel enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

balversa 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT 4 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Balversa 4 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 4 mg erdafitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 tabletter
56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas. Svälj tabletten hel.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 5 mg (BURK)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Balversa 5 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg erdafitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas. Svälj tabletten hel.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera oanvända läkemedel enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1841/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

balversa 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT 5 mg****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Balversa 5 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 5 mg erdafitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas. Svälj tabletten hel.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/24/1841/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter
Balversa 4 mg filmdragerade tabletter
Balversa 5 mg filmdragerade tabletter
erdafitinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Balversa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Balversa
3. Hur du tar Balversa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Balversa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Balversa är och vad det används för

Balversa är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen erdafitinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas "tyrosinkinashämmare".

Balversa används till vuxna för att behandla urotelial cancer (cancer i urinblåsan och urinvägarna) som är lokalt avancerad (har spritt sig i närområdet) och icke-resektabel (d.v.s. som inte kan opereras bort) eller metastaserande (d.v.s. som har spridit sig till andra kroppsdelar).

Det används när canceren har:

- förändringar i fibroblasttillväxtfaktorreceptor 3 (*FGFR3*-genen) och
- förvärrats efter en behandling som kallas immunterapi.

Balversa ska endast användas om cancercellerna har förändringar i *FGFR3*-genen. Innan behandlingen påbörjas kommer läkaren att testa om du har förändringar i *FGFR3*-genen, för att säkerställa att detta läkemedel är rätt för dig.

Erdafitinib som är den aktiva substansen i Balversa verkar genom att blockera de proteiner i kroppen som heter FGFR-tyrosinkinaser. Det hjälper till att sakta ner eller stoppa tillväxten av cancerceller som har onormala FGFR3-receptorer till följd av förändringar i *FGFR3*-genen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Balversa

Ta inte Balversa om

- du är allergisk mot erdafitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du använder Balversa om du:

- har förhöjda fosfatnivåer i blodet
- har syn- eller ögonproblem
- är gravid
- är kvinna och kan bli gravid.

Ögonproblem (syn)

Balversa ökar risken för central serös retinopati (CSR, ett tillstånd där vätska ansamlas och separerar gula fläcken, den mittersta delen av näthinna längst bak i ögat, vilket leder till dimmig och förvrängd syn). Risken för CSR är högre för personer som är 65 år eller äldre.

- Innan du påbörjar behandling med Balversa kommer du att genomgå en grundlig undersökning av ögonen där bland annat syn, näthinna och ögonens struktur kontrolleras.
- Läkaren kommer att hålla noggrann uppsikt över dina ögon med hjälp av ögonundersökningar varje månad under behandlingens första 4 månader, och var tredje månad efter det.
- Om du får några symtom på synproblem kommer läkaren att utföra en akut ögonundersökning.
- Berätta genast för läkaren om du har några symtom på CSR, inklusive dimsyn eller nedsatt periferiseende (sidoseende), en mörk fläck i ditt direktseende, förvrängt direktseende där streck verkar krokiga eller böjda, föremål verkar mindre eller längre bort än de verkligen är, färger ser urvattnade ut, fläckar eller prickar passerar genom synfältet, du ser ljusblixtar eller det känns som om du tittar genom en gardin. Se också avsnitt 4 under "Viktigaste biverkningarna".
- Om du drabbas av CSR under behandling med Balversa kan läkaren behöva avbryta behandlingen tillfälligt. Din behandling kommer att sättas ut permanent om symptomen inte går tillbaka inom 4 veckor eller är mycket allvarliga.

Under behandlingen med Balversa ska du använda ögondroppar eller ögongel regelbundet för att förebygga och behandla torra ögon.

Höga fosfatnivåer i blodet (hyperfosfatemi)

Balversa kan orsaka en förhöjning av fosfatnivåerna i blodet (hyperfosfatemi). Det är en känd biverkning av Balversa som vanligen inträffar under de första veckorna efter påbörjad behandling. Det kan leda till att mineraler som kalcium ansamlas i dina mjukvävnader, kutan kalcinos (en ansamling av kalcium i huden, som leder till hårda klumpar eller knölar) och icke-uremisk kalcinos (en sällsynt hudförändring som orsakar smärtsamma sår på huden på grund av en ansamling av kalcium i blodkärlen).

- Läkaren kommer kontrollera dina blodfosfater under behandlingen. Du kan få information om att begränsa ditt intag av fosfatrik mat och att undvika att ta andra läkemedel som skulle kunna höja dina fosfatnivåer.
- Tillskott av D-vitamin rekommenderas inte under tiden du tar Balversa, eftersom dessa också kan höja dina fosfat- och kalciumnivåer.
- Om dina fosfatnivåer i blodet blir för höga kan läkaren föreslå läkemedelsbehandling för att kontrollera nivåerna.
- Om du får förhöjda fosfatnivåer i blodet kan läkaren behöva justera din dos av Balversa eller stoppa behandlingen helt.
- Berätta genast för din vårdgivare om du får följande symtom, som kan vara tecken på hyperfosfatemi:
 - smärtsamma hudförändringar
 - muskelkramper
 - domningar eller
 - stickningar runt munnen.

Hudförändringar

Du kan få klåda, torr eller rodnad hud, svullnader, fjällande eller ömmande hud, främst på händer eller fötter ("hand- och fotsyndrom") när du tar Balversa. Kontrollera din hud med jämna mellanrum och undvik att utsätta dig för solljus i onödan, överdriven användning av tvål och badande. Använd fuktkräm regelbundet och undvik parfymerade produkter.

Ljuskänslighet

Du kan bli mer känslig för solljus när du tar Balversa. Det kan leda till skador på huden. Var försiktig och vidta förebyggande åtgärder när du tillbringar tid i solen. Det kan till exempel vara att bära kläder som täcker huden och använda solkräm för att skydda dig mot skadliga solstrålar.

Nagelförändringar

Det kan hända att naglar lossnar från nagelbädden, huden runt nageln blir infekterad eller att naglarna missfärgas när du tar Balversa. Kontrollera dina naglar efter tecken på infektion och använd förebyggande nagelbehandlingar som god hygien och receptfria nagelstärkande medel.

Slemhinneförändringar

Du kan bli torr i munnen och/eller få munsår när du tar Balversa. Under behandlingen med Balversa ska du vara noga med god munhygien och undvika kryddstark eller syrlig mat.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas av barn och ungdomar. Det beror på att det finns begränsad erfarenhet av att använda Balversa i denna åldersgrupp. Se avsnitt 4 för mer information.

Andra läkemedel och Balversa

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Att ta Balversa tillsammans med vissa andra läkemedel kan påverka hur Balversa fungerar och kan orsaka biverkningar.

Följande läkemedel kan minska effekten av Balversa genom att minska mängden av Balversa i blodet:

- karbamazepin (används för att behandla epilepsi)
- rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
- fenytoin (används för att behandla epilepsi)
- johannesört (används för att behandla nedstämdhet).

Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar av Balversa genom att öka mängden av Balversa i blodet:

- flukonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- itrakonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- ketokonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- posakonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- vorikonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- mikonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- ceritinib (används för att behandla lungcancer)
- claritromycin (används för att behandla infektioner)
- telitromycin (används för att behandla infektioner)
- elvitegravir (används för att behandla HIV)
- ritonavir (används för att behandla HIV)
- paritaprevir (används för att behandla hepatit)
- sakvinavir (används för att behandla HIV)
- nefazodon (används för att behandla depression)
- nelfinavir (används för att behandla HIV)
- tipranavir (används för att behandla HIV)
- lopinavir (används för att behandla HIV)
- amiodaron (används för att behandla hjärtrytmrubbningar)
- piperin (används som tillskott).

Balversa kan öka risken för biverkningar från andra läkemedel genom att öka mängden av dessa i blodet. Dessa läkemedel är bland annat:

- midazolam (används för att behandla krampanfall)
- hormonella preventivmedel
- kolkicin (används för att behandla gikt)
- digoxin (används för att behandla vissa typer av hjärtrytmrubbningar eller hjärtsvikt)
- dabigatran (används som blodförtunnande medel)
- apixaban (används som blodförtunnande medel).

Balversa med mat

Ta inte Balversa med grapefrukt eller pomerans – vare sig det handlar om att äta dem, dricka saft eller juice eller ta något tillskott som kan innehålla extrakt av dem. Det är på grund av att de kan öka mängden av Balversa i blodet.

Graviditet, preventivmedel och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare **innan** du använder detta läkemedel.

Information till kvinnor

- Graviditet
 - Balversa kan skada ditt ofödda barn.
 - Du ska inte använda Balversa under graviditet om inte din läkare säger att du ska göra det.
 - Du ska inte bli gravid under behandling med Balversa och under 1 månad efter den sista dosen av Balversa.
 - Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid.
- Graviditetstest
 - Läkaren kommer att be dig göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandling med Balversa.
- Preventivmedel
 - Balversa kan minska effekten av vissa preventivmedel. Tala med läkaren om lämpliga preventivmedel när du tar Balversa. Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett högeffektivt preventivmedel under behandlingen med Balversa och i minst 1 månad efter behandlingen.
- Amning
 - Amma inte under behandling med Balversa och i 1 månad efter den sista dosen av detta läkemedel.

Information till män

Män måste använda ett effektivt preventivmedel (kondom) under behandling med Balversa, och i 1 månad efter den sista dosen. Du ska inte heller donera eller lagra sperma under behandlingen och i 1 månad efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Ögonproblem har rapporterats hos patienter som tar Balversa. Om du har problem som påverkar din syn ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän din syn återgår till det normala.

Balversa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Balversa

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Läkaren kommer att räkna ut din dos och hur ofta du ska ta detta läkemedel.

- Den rekommenderade startdosen av Balversa är 8 mg en gång dagligen via munnen.
 - Du kan behöva ta en tablett på 5 mg och en tablett på 3 mg eller två tabletter på 4 mg för att komma upp i den här dosen.

Efter cirka 2 veckors behandling med Balversa kommer läkaren att ta ett blodprov. Detta görs för att kontrollera fosfatnivån i ditt blod.

- Baserat på detta blodprovresultat och om du har några biverkningar eller inte, kan läkaren öka din dos till 9 mg dagligen.

Läkaren kan också besluta att minska dosen om du har vissa biverkningar som munsår, rodnad, svullnad, fjällande eller ömmande hud främst på händer eller fötter, naglar som lossnar från nagelbädden eller hög fosfatnivå i blodet.

När du tar detta läkemedel

- Svälj Balversa-tabletterna hela.
- Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat.
- Försök att ta detta läkemedel vid samma tidpunkt varje dag. Detta hjälper dig att komma ihåg att ta det.
- Om du kräks, ta inte en ny tablett. Ta din nästa dos vid din vanliga tid nästa dag.

Om du har tagit för stor mängd av Balversa

Om du tar för stor mängd av Balversa ska du kontakta läkare eller uppsöka närmaste akutmottagning omedelbart.

Om du har glömt att ta Balversa

- Om du glömmet en dos, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta din vanliga dos av Balversa nästa dag.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar ta Balversa

Sluta inte ta detta läkemedel utan att läkaren har sagt till dig att du ska göra det.

Fråga läkaren om du har några fler frågor om användningen av detta läkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Viktigaste biverkningarna

Tala omedelbart om för läkaren om du märker någon av de allvarliga biverkningarna nedan:

Central serös retinopati (mycket vanligt: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Följande symtom kan vara tecken på CSR:

- dimsyn eller minskat periferiseende (sidoseende)
- en mörk fläck i mitten av synfältet
- förvrängt direktseende, där streck kan verka krokiga eller böjda
- föremål ser mindre ut eller verkar vara längre bort än de verkligen är
- färger ser urvattnade ut

- fläckar eller prickar passerar genom synfältet, du ser ljusblixtar eller det känns som om du tittar genom en gardin.

Hyperfosfatemi (**mycket vanligt**: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Följande symtom kan vara tecken på hyperfosfatemi:

- hög fosfatnivå i blodet.

Nagelförändringar (**mycket vanliga**: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Följande symtom kan vara tecken på nagelförändringar:

- naglar som lossnar från nagelbädden (onykolys)
- huden runt nageln är infekterad (nagelbandsinfektion)
- dålig nageltillväxt (nagelförändring)
- missfärgade naglar (nagelmissfärgning).

Hudförändringar (**mycket vanliga**: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Följande symtom kan vara tecken på hudförändringar:

- rodnad, svullnad, fjällande eller ömmande hud, främst på händer och fötter ("hand- och fotsyndrom")
- håravfall (alopeci)
- torr hud.

Slemhinneförändringar (**mycket vanliga**: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Följande symtom kan vara tecken på slemhinneförändringar:

- sår inuti munnen (stomatit)
- muntorrhet.

Tala omedelbart om för läkaren om du märker något av ovanstående tecken på "central serös retinopati", "hyperfosfatemi", "nagelförändringar", "hudförändringar" eller "slemhinneförändringar".

Läkaren kan be dig sluta att ta Balversa eller skicka dig till en specialist om du har ögon- eller synproblem.

Andra biverkningar kan förekomma enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré
- minskad aptit
- förändring av smaksinne så att mat smakar metalliskt, surt eller bittert (dysgeusi)
- viktninskning
- förstoppning
- illamående
- kräkningar
- magont
- torra ögon
- känsla av svaghet och väldigt trötthet
- låg nivå av natrium i blodet (hyponatremi)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet (förhöjt kreatinin)
- förhöjd nivå av leverenzymet alaninaminotransferas i blodet (förhöjt ALAT)
- förhöjd nivå av leverenzymet aspartataminotransferas i blodet (förhöjt ASAT)
- lågt antal röda blodkroppar (blodbrist/anemi)
- näsblod.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smärtsamma naglar
- skårar i eller brott på nageln eller naglarna
- mycket torr hud

- sprucken, förtjockad eller flagnande hud
- klåda eller kliande hudutslag (eksem)
- onormal tillväxt eller onormalt utseende på huden
- utslag
- torra eller inflammerade ögon (konjunktivit)
- sår eller inflammerad främre del av ögat (hornhinna)
- grumlig lins i ögat (katarakt)
- röda och svullna ögonlock
- ögon som tåras
- hög nivå av kalcium i blodet
- låg nivå av fosfat i blodet
- nästorrhet
- dålig matsmältning (dyspepsi)
- plötslig minskning av njurfunktionen
- hög nivå av bisköldkörtelhormoner (PTH) (hyperparatyreodism)
- njursvikt
- problem med njurarna (nedsatt njurfunktion)
- leverskada (hepatisk cytolys)
- onormal leverfunktion
- hög bilirubinnivå i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- blödning under nageln
- obehag eller smärta i nageln
- hudreaktion
- förtunning av huden
- rodnad i handflatorna
- torrhet i slemhinnor (inklusive näsa, mun, ögon, vagina)
- ansamling av kalcium i blodkärlen, vilket kan leda till blodproppar, sår på huden och allvarliga infektioner.

Tala om för läkaren om du upplever någon av ovanstående biverkningar.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Balversa kan orsaka ökad tillväxt eller oregelbunden tillväxt eller skada i höftleden hos barn och ungdomar (< 18 år). Tala med läkare om du eller ditt barn upplever smärta i höften eller knät eller har oförklarlig hälta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Balversa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är erdafitinib.
- Varje filmdragerad tablett innehåller antingen 3 mg, 4 mg eller 5 mg erdafitinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat (E572), mannitol (E421), meglumin och cellulosa, mikrokristallin (E460).
 - Filmdragering (Opadry amb II): glycerolmonokaprylokaprat typ I, delvis hydrolyserad poly(vinylalkohol), natriumlaurilsulfat, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) (endast för 4 mg och 5 mg tabletter), svart järnoxid (E172) (endast för 5 mg tabletter).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Balversa 3 mg filmdragerade tabletter är gula, runda och bikonvexa tabletter, präglade med "3" på ena sidan och "EF" på andra sidan.

Balversa 4 mg filmdragerade tabletter är orange, runda och bikonvexa tabletter, präglade med "4" på ena sidan och "EF" på andra sidan.

Balversa 5 mg filmdragerade tabletter är bruna, runda och bikonvexa tabletter, präglade med "5" på ena sidan och "EF" på andra sidan.

Balversa filmdragerade tabletter tillhandahålls i en barnskyddande burk.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Burk:

Tabletterna tillhandahålls i en plastburk med barnskyddande förslutning. Varje burk innehåller antingen 28, 56 eller 84 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

3 mg tablett:

- Varje kartong med 56 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 56 tabletter.
- Varje kartong med 84 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 84 tabletter.

4 mg tablett:

- Varje kartong med 28 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 28 tabletter.
- Varje kartong med 56 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 56 tabletter.

5 mg tablett:

- Varje kartong med 28 filmdragerade tabletter innehåller en burk med 28 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen

Borgo San Michele
Latina 04100
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.