

▼ 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. LÄKEMEDELFORM

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-resekerbar 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-resekerbar 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
<b>9 mg</b> → <b>(t.ex. tre 3 mg tabletter)</b>	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
<b>8 mg</b> → <b>(t.ex. två 4 mg tabletter)</b>	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 > 5,5 mg/dl, 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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**

<b>Svårighetsgrad</b>	<b>Doshantering av Balversa</b>
<b>Grad 1</b> 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 <sup>a</sup> ), 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.
<b>Grad 2</b> 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 symtomfrihet) 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.
<b>Grad 3</b> 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 symtomfrihet) 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.
<b>Grad 4</b> Synhotande konsekvenser, blindhet (20/200 eller sämre).	Sätt ut Balversa permanent. Kontrollera tills dess att tillståndet fullständigt har gått tillbaka eller stabiliserats.

<sup>a</sup> 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**

<b>Biverkningens svårighetsgrad</b>	<b>Balversa</b>
<b>Nagelförändringar</b>	<b>Doshantering av Balversa</b>
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 ≤ 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 ≤ 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.
<b>Torr hud och hudtoxicitet</b>	
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.
<b>Oral mukositis</b>	
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.
<b>Muntorrhet</b>	
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**

<b>Övriga biverkningar<sup>a</sup></b>	
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.

<sup>a</sup> 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.

### 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  $\geq 65$  år (33,3 %) jämfört med patienter  $< 65$  år (28,8 %). Fall av RPED rapporterades oftare hos patienter  $\geq 65$  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, muskeltkramp, 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 erythrodysestesisyndrom, 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 iaktas 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 understödande 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  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  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, repotrekatinib, 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-isoforms substrat (inklusive hormonella preventivmedel)

Medelkvoter för  $C_{max}$  och  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  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 %), torr hud (28,0 %), anemi (28,2 %), förstoppning

(27,3 %), dysgeusi (26,3 %), hand- och fotsyndrom (palmar-plantar erythrodysestesisyndrom; PPES) (25,5 %), alopeci (23,2 %), ökad alaninaminotransferas (21,7 %), onykolys (21,7 %), illamående (18,6 %), viktnedgång (21,7 %), ökad aspartataminotransferas (18 %), 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 %), onykomas (11,5 %), näsblod (10,6 %) och nagelförändring (10,2 %).

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

**Tabell 6: Biverkningar som har identifierats i kliniska studier**

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

<b>Hud och subkutan vävnad</b>	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
<b>Njurar och urinvägar</b>	vanliga	akut njurskada, nedsatt njurfunktion, njursvikt
<b>Lever och gallvägar</b>	vanliga	hepatisk cytolys, förändringar i leverfunktionen, hyperbilirubinemi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	mycket vanliga	asteni, trötthet
	mindre vanliga	torra slemhinnor
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	mycket vanliga	anemi
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	mycket vanliga	minskad vikt, ökat kreatinin i blodet, ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas

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

<sup>b</sup> 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

Erdafitinib 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 erdafitinib 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

Erdafitinib 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).

### 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

Erdafitinib 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-resektbar 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-resektbara 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 ( $\geq 481$  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/m<sup>2</sup> en gång var tredje vecka eller vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> 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 svarduration 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**

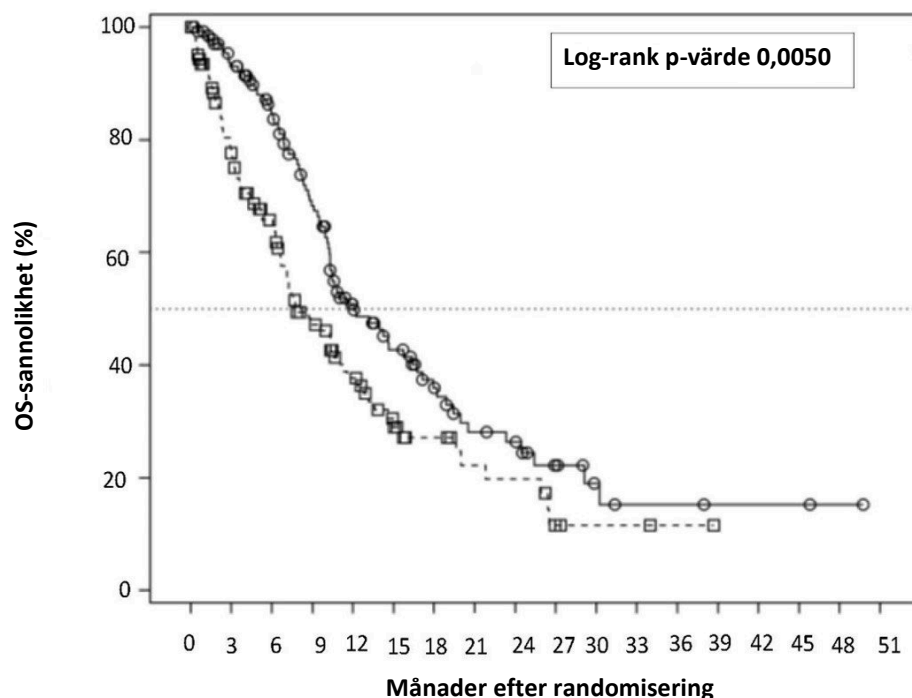
	<b>Erdafitinib (n = 136)</b>	<b>Kemoterapi (n = 130)</b>
<b>Total överlevnad (OS)</b>		
Antal fall (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Median, månader (95 % KI)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
HR (95 % KI)	0,64 (0,44, 0,93) <sup>a</sup>	
p-värde	0,0050	
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>		
Antal 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) <sup>a</sup>	
p-värde	0,0002	
<b>Objektiv svarsfrekvens (ORR), bekräftad</b>		
ORR (CR + PR)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
<b>Svarduration, bedömd av prövaren, bekräftad</b>		
Median, månader (95 % KI)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Alla rapporterade p-värden är 2-sidiga.

<sup>a</sup> 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

<b>Erdafitinib</b>	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
<b>Kemoterapi</b>	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0
	<p align="center">—○— Erdafitinib      ---□--- Kemoterapi</p>																	

#### 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).

## 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*  $C_{max}$ ,  $AUC_{\tau}$  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. Medelvärdet för  $AUC_{\infty}$  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  $\alpha$ 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.

### Pediatrisk 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*]  $\geq 90$  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 kontroldeltagare med normal leverfunktion ( $n = 8$ ). Den totala  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  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 återhämningsperiod.

Erdafitinib har en inneboende blockerande effekt på hERG (*human eter-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

### Blisters

3 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.

### Blisters

PVC-PCTFE (polyvinylklorid-polyklorotrifluoroetylen)-blisterförpackning med genomtryckbar aluminiumfolie. Blistret/blistren ligger i en kartong.

3 mg tablett:

- Varje 28-dagarskartong med 56 filmdragerade tabletter innehåller 2 vikförpackningar med blister innehållande 28 tabletter vardera.
- Varje 28-dagarskartong med 84 filmdragerade tabletter innehåller 2 vikförpackningar med blister innehållande 42 tabletter vardera.

4 mg tablett:

- Startförpackning: 7-dagarskartong som innehåller 1 vikförpackning med blister med totalt 14 filmdragerade tabletter på 4 mg för 1 veckas behandling. Används som startdos före eventuell dosupptitrering eller dosminskning.
- Varje 28-dagarskartong med 28 filmdragerade tabletter innehåller 1 vikförpackning med blister innehållande 28 tabletter.
- Varje 28-dagarskartong med 56 filmdragerade tabletter innehåller 2 vikförpackningar med blister innehållande 28 tabletter vardera.

5 mg tablett:

- Varje 28-dagarskartong med 28 filmdragerade tabletter innehåller 1 vikförpackning med blister innehållande 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/1/24/1841/001  
EU/1/24/1841/002  
EU/1/24/1841/003  
EU/1/24/1841/004  
EU/1/24/1841/005  
EU/1/24/1841/006  
EU/1/24/1841/007  
EU/1/24/1841/008  
EU/1/24/1841/009  
EU/1/24/1841/010  
EU/1/24/1841/011

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08/2024

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