

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

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

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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Suosittelun aloitusannos on 8 mg suun kautta kerran päivässä.

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

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

Hoidon kesto

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

Annoksen jääminen ottamatta

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

Annoksen pienentäminen ja haittavaikutusten hoito

Ks. annoksen pienentämistä koskevat suositukset taulukoista 1–5.

Taulukko 1. Balversa-annoksen pienentäminen

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

Hyperfosfatemian hoito

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

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

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

Silmähaittojen hoito

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

Taulukko 3. Ohjeet Balversa-hoitoon liittyvien silmähaittojen hoitoon

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

^a Sentraalinen seroosi korioretinopatia, ks. kohta 4.4

Kynsi-, iho- ja limakalvomuutokset

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

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

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

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

Taulukko 5. Annosmuutossuositukset Balversa-hoitoon liittyvien muiden haittavaikutusten vuoksi

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

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

Erityispopulasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Yli 85-vuotiaista potilaista on vähän tietoja saatavissa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää erdafitinibiä pediatrialle potilaille uroteelikarsinooman hoitoon.

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmähaitat

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

Balversa-valmisteesta voi aiheutua silmäsairauksia, mukaan lukien sentraalinen seroosi korioretinopatia (ryhmitelty termi, joka sisältää verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman), josta aiheutuu näkökenttäpuutos (ks. kohdat 4.7 ja 4.8). Sentraalisen seroosin korioretinopatian

kokonaisilmaantuvuus oli ≥ 65 -vuotiailla potilailla suurempi (33,3 %) kuin < 65 -vuotiailla potilailla (28,8 %). Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumatapahtumia raportoitiin yleisemmin ≥ 65 -vuotiailla potilailla (6,3 %) kuin < 65 -vuotiailla potilailla (2,1 %). Tarkka kliininen seuranta on suositeltavaa, jos potilas on vähintään 65-vuotias, samoin kuin jos potilaalla on kliinisesti merkittävä silmäsairaus, kuten verkkokalvon sairaus, mukaan lukien mm. sentraalinen seroosi korioretinopatia, makula- tai verkkokalvorappeuma, diabeettinen retinopatia ja aiempi verkkokalvon irtauma (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Hyperfosfatemia

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

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

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

Käyttö QT-aikaa tunnetusti pidentävien valmisteiden kanssa

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

Hypofosfatemia

Balversa-hoidon aikana voi ilmetä hypofosfatemiaa. Seerumin fosfaattipitoisuutta pitää seurata erdafitinibihoidon aikana ja erdafitinibihoidon taukojen aikana. Jos seerumin fosfaattipitoisuus pienenee normaaliarvojen alle, fosfaattipitoisuutta pienentävä hoito ja ruokavalion fosfaattirajoitukset

(jos soveltuvat) pitää lopettaa. Vaikea-asteinen hypofosfatemia saattaa ilmetä sekavuutena, kouristuskohtauksina, fokaalisina neurologisina löydöksinä, sydämen vajaatoimintana, hengityksen vajaatoimintana, lihasheikkoutena, rbdomyolyyysinä ja hemolyyttisenä anemiana. Annosmuutokset, ks. kohta 4.2. Potilaista 1,0 %:lla oli 3.–4. asteen hypofosfatemiareaktioita.

Kynsien häiriöt

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

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

Ihohaitat

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

Valoherkkyysoireet

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

Limakalvohaitat

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

Laboratoriokokeet

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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

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

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

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

Yhdistelmähoito voimakkailla tai kohtalaisilla CYP3A4:n indusoijilla

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

Yhdistelmähoito hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Balversa-valmisteeseen

Kohtalaiset CYP2C9:n tai voimakkaat CYP3A4:n estäjät

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

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

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4:n indusoijat

Samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa, joka on voimakas CYP3A4:n ja heikko CYP2C9:n indusoija, pienentää erdafitinibialtistusta. Käytettäessä samanaikaisesti karbamatsepiinia erdafitinibin C_{max} -arvon keskimääräinen suhde oli 65,4 % (90 %:n luottamusväli: 60,8–70,5) ja AUC_{∞} -arvon keskimääräinen suhde oli 37,7 % (90 %:n luottamusväli: 35,4–40,2) verrattuna pelkän erdafitinibin käyttöön. Vältä Balversa-valmisteen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien kanssa (kuten apalutamidi, entsalutamidi, lumakaftori, ivosidenibi, mitotaani, rifapentiini, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma). Jos Balversa-valmistetta käytetään samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n indusoijan (esim. dabrafenibi, bosentaani, senobamaatti, elagoliksi, efavirentsi, etraviriini, lorlatinibi, mitapivaatti, modafiiniili, peksidartinibi, fenobarbitaali, primidoni, repotrektrinibi, rifabutiini, sotorasibi, telotrastaattietyyli) kanssa, annosta pitää suurentaa varoen 1–2 mg ja säättää sitä asteittain kahden tai kolmen viikon välein haittavaikutusten kliinisen seurannan perusteella, mutta 9 mg:n annosta ei saa ylittää. Jos kohtalaisen CYP3A4:n indusoijan käyttö lopetetaan, Balversa-annosta voidaan säättää potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Balversa-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Pääasialliset CYP-isoformin substraatit (mukaan lukien hormonaaliset ehkäisyvalmisteet)

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

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

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

Orgaanisen kationin kuljettaja 2:n (OCT2) substraatit

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

Seerumin fosfaattipitoisuutta mahdollisesti muuttavat lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

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

Raskaustesti

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

Raskaus

Erdafitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Erdafitinibin vaikutusmekanismien ja

eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten havaintojen perusteella Balversa-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila edellyttää erdafitinibihoitoa.

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

Imetys

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat hyperfosfatemia (78,5 %), ripuli (55,5 %), stomatiitti (52,8 %), suun kuivuminen (39,9 %), heikentynyt ruokahalu (31,7 %), kuiva iho (28,0 %), anemia (28,2 %), ummetus (27,3 %), makuhäiriö (26,3 %), käsi-jalkaoireyhtymä (25,5 %), alopesia (23,2 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (21,7 %), kynnen irtoaminen (21,7 %), pahoinvointi (18,6 %), painon lasku (21,7 %), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (18 %), kuivat silmät (16,7 %), kynsien värimuutos (15,9 %), oksentelu (13,8 %), suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus (13,8 %), hyponatremia (13,4 %), kynnenvierustulehdus (12,5 %), kynsien surkastuminen (11,9 %), onykomadeesi (11,5 %), nenäverenvuoto (10,6 %) ja kynsisairaus (10,2 %). Yleisimmät 3. asteen tai vaikeampiasteiset haittavaikutukset olivat stomatiitti (10,6 %), hyponatremia (8,8 %), käsi-jalkaoireyhtymä (7,9 %), kynnen irtoaminen (4,8 %), ripuli (4,0 %), hyperfosfatemia (2,9 %), heikentynyt ruokahalu (2,5 %) ja kynsien surkastuminen (2,5 %). Hoidosta aiheutuvia 3. ja 4. asteen haittavaikutuksia raportoitiin yleisemmin vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin < 65-vuotiailla potilailla (47,6 % vs. 43,5 %), kuten myös vakavia haittavaikutuksia (14,6 % vs. 10,5 %).

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

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

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä Balversa-tutkimuksissa hoitoa saaneista 479:stä paikallisesti edennyttä leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaneesta

potilaasta saatuihin yhdistettyihin tietoihin. Potilaat saivat Balversa-hoitoa suun kautta otetulla 8/9 mg:n aloitusannoksella kerran päivässä. Hoidon keston mediaani oli 4,8 kuukautta (vaihteluväli 0,1–43,4 kuukautta).

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Kliinisissä tutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sentraalinen seroosi korioretinopatia

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

Muut silmähaitat

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

Kynsihaitat

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

Ihohaitat

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

Ruoansulatuselimistön haitat

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

Hyperfosfatemia ja pehmytkudosten mineralisaatio

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

Hyperkalsemiaa havaittiin 6,1 %:lla ja hyperparatyreoosia havaittiin 2,9 %:lla Balversa-hoitoa saaneista potilaista (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Hypofosfatemia

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

Poikkeavuudet laboratorikoetuloksissa

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Erdafitinibi on fibroblastikasvutekijäreseptorin (FGFR) tyrosiinikinaasin yleisestääjä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Seerumin fosfaattipitoisuus

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

Kliininen teho

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

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

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

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

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

solunsalpaajaryhmässä) ja sen jälkeen yleisimmin karboplatiinia (27,2 % erdafitinibiryhmässä, 31,5 % solunsalpaajaryhmässä).

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

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

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista on taulukossa 7.

Taulukko 7. Tehoa koskevat tulokset BLC3001-tutkimuksen kohortissa 1

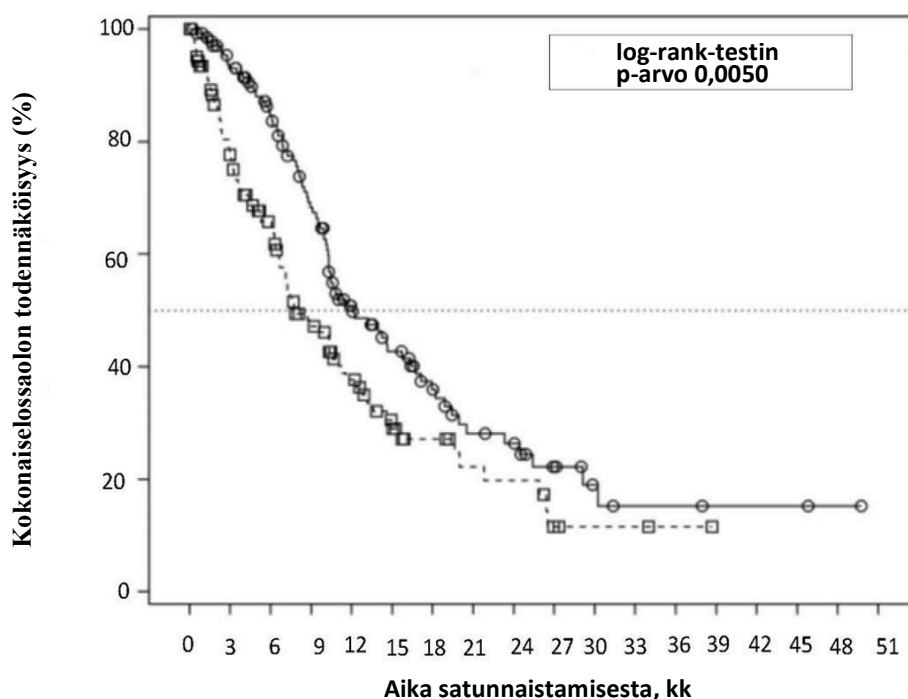
	Erdafitinibi (n = 136)	Solunsalpaajahoito (n = 130)
Kokonaiselossaolo (OS)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	12,06 (10,28–16,36)	7,79 (6,54–11,07)
Riskitiheyksien suhde (<i>Hazard Ratio, HR</i>) (95 %:n luottamusväli)	0,64 (0,44–0,93) ^a	
p-arvo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

Kaikki raportoidut p-arvot ovat kaksisuuntaisia.

^a Toistetut luottamusvälit ilmoitettu.

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

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



Riskinalaisia tutkittavia

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset erdafitinibin käytöstä uroteelikarsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Ruoan vaikutus

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

Jakautuminen

Erdafitinibin keskimääräinen laskennallinen jakautumistilavuus syöpäpotilailla oli 0,411 l/kg. Erdafitinibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin 99,7-prosenttisesti, lähinnä happamaan α 1-glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erityispopulaatioryhmät

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

Pediatriset potilaat

Erdafitinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

P-gp:n estäjien vaikutus erdafitinibiin

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

Mahan happamuutta vähentävien lääkeaineiden vaikutus erdafitinibiin

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

Sevelameerin vaikutus erdafitinibiin

Sevelameeria käyttävillä potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja erdafitinibin farmakokinetiikassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

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

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

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

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

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

Lisääntymistoksikologia

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

Hedelmällisyys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Balversa 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste (Opadry amb II)

Glyserolimonokaprylokapraatti, tyyppi I

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Natriumlauryylisulfaatti

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Balversa 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste (Opadry amb II)

Glyserolimonokaprylokapraatti, tyyppi I

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Natriumlauryylisulfaatti

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Balversa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiydin

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E572)

Mannitoli (E421)

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

Purkit

4 vuotta

Läpipainopakkaukset

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Purkki

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

3 mg:n tabletit:

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

4 mg:n tabletit:

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

5 mg:n tabletit:

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

Läpipainopakkaus

PVC-PCTFE (polyvinyylidikloridi-polyklooritrifluorieteeni) -läpipainopakkaus, jossa on läpipainettava (push-through) alumiinifolio. Läpipainopakkaus / läpipainopakkaukset ovat kartonkikotelossa.

3 mg:n tabletit:

- Yksi 28 päivän hoitoon tarkoitettu 56 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää kaksi läpipainotaskupakkausta, joissa kummassakin on 28 tablettia.
- Yksi 28 päivän hoitoon tarkoitettu 84 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää kaksi läpipainotaskupakkausta, joissa kummassakin on 42 tablettia.

4 mg:n tabletit:

- Hoidon aloituspakkaus: 7 päivän hoitoon tarkoitettu kartonkikotelo sisältää yhden läpipainotaskupakkauksen, jossa on yhteensä 14 x 4 mg:n kalvopäällysteistä tablettia yhden

viikon hoitoa varten. Käytetään aloitusannokseen ennen annoksen titraamista suuremmaksi tai annoksen pienentämistä.

- Yksi 28 päivän hoitoon tarkoitettu 28 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 28 tabletin läpipainotaskupakkauksen.
- Yksi 28 päivän hoitoon tarkoitettu 56 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää kaksi läpipainotaskupakkausta, joissa kummassakin on 28 tablettia.

5 mg:n tabletit:

- Yksi 28 päivän hoitoon tarkoitettu 28 kalvopäällysteisen tabletin kartonkikotelo sisältää yhden 28 tabletin läpipainotaskupakkauksen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1841/001
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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08/2024

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