

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. Bölümün sonuna bakabilirsiniz.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BALVERSA 4 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 4 mg erdafitinib içerir.

Yardımcı maddeler:

Her film kaplı tablet 0,24 mg sodyum lauril sülfat içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Turuncu renkli, bir yüzünde kabartmalı "4", diğer yüzünde "EF" yazılı, 7,6 mm çapında yuvarlak bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BALVERSA monoterapisi, daha önce PD-1 veya PD-L1 inhibitörü içeren en az bir basamak tedavi almış, duyarlı fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR-3) genetik değişikliklerine sahip, rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomu (ÜK) olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

BALVERSA ile tedavi, antikanser ajanların kullanımında deneyimli uzman doktorlar tarafından reçete edilmeli ve yönetilmelidir.

BALVERSA kullanılmadan önce hekim, valide edilmiş test kullanarak duyarlı FGFR3 genetik alterasyonlarının olduğunu doğrulamalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:

BALVERSA için önerilen başlangıç dozu günde bir kez oral olarak 8 mg'dır.

Bu doz sürdürülmeli ve tedaviye başladıktan 14 ila 21 gün sonra serum fosfat düzeyi değerlendirilmelidir. Serum fosfat düzeyi <9 mg/dL (<2,91 mmol/L) ise ve ilaçla ilişkili toksisite yoksa doz günde bir kez 9 mg'a yükseltilir. Fosfat düzeyi 9 mg/dL veya daha yüksekse Tablo

2'deki doz değişiklikleri takip edilir. 21. günden sonra doz yükseltme kararına rehberlik etmek için serum fosfat düzeyi kullanılmamalıdır.

BALVERSA aldıktan sonra herhangi bir zamanda kusma meydana gelirse, bir sonraki doz ertesi gün alınmalıdır.

Tedavi süresi

Tedavi, hastalık progresyonu ya da kabul edilemez toksisite meydana gelinceye kadar devam etmelidir.

Doz azaltma ve advers reaksiyonların yönetimi

Önerilen doz azaltma şeması için Tablo 1 ila 5'e bakınız.

Tablo 1: BALVERSA doz azaltma planı

Doz	1. doz azaltma	2. doz azaltma	3. doz azaltma	4. doz azaltma	5. doz azaltma
9 mg → (örn., üç 3 mg tablet)	8 mg (örn., iki 4 mg tablet)	6 mg (iki 3 mg tablet)	5 mg (bir 5 mg tablet)	4 mg (bir 4 mg tablet)	Tedavi durdurulur
8 mg → (örn., iki 4 mg tablet)	6 mg (iki 3 mg tablet)	5 mg (bir 5 mg tablet)	4 mg (bir 4 mg tablet)	Tedavi durdurulur	

Hiperfosfatemi yönetimi

Hiperfosfatemi, FGFR inhibitörlerinin beklenen, geçici bir farmakodinamik etkisidir (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Fosfat konsantrasyonları ilk dozdan önce değerlendirilmeli ve sonrasında aylık olarak izlenmelidir. BALVERSA ile tedavi edilen hastalarda yükselen fosfat konsantrasyonları için Tablo 2'deki doz değişikliği kılavuzları izlenmelidir. Sürekli yüksek fosfat konsantrasyonları için, gerektiğinde kalsiyum içermeyen bir fosfat bağlayıcı (örn. sevelamer karbonat) eklenmesi düşünölmelidir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Kademeli olarak doz arttırılmasının ardından BALVERSA ile serum fosfat konsantrasyonlarına göre önerilen doz değişiklikleri

Serum fosfat konsantrasyonu	BALVERSA doz yönetimi
Fosfat konsantrasyonları $\geq 5,5$ mg/dL için (1,75 mmol/L), fosfat alımı 600-800 mg/gün ile sınırlandırılır.	
<6,99 mg/dL (<2,24 mmol/L)	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.
7-8,99 mg/dL (2,25-2,9 mmol/L)	BALVERSA tedavisine devam edilir. Fosfat düzeyi <7 mg/dL olana kadar gıda ile fosfat bağlayıcıya başlanır.

Serum fosfat konsantrasyonu	BALVERSA doz yönetimi
	Serum fosfat düzeyinin 2 ay süreyle ≥ 7 mg/dL olarak devam etmesi veya ek advers olayların ya da uzun süreli hiperfosfatemiye bağlı ek elektrolit bozukluklarının varlığında doz azaltımı uygulanmalıdır.
9-10 mg/dL (2,91-3,2 mmol/L)	<p>Serum fosfat düzeyi <7 mg/dL'ye dönene kadar BALVERSA tedavisine ara verilir (haftalık test önerilir).</p> <p>Serum fosfat düzeyi <7 mg/dL'ye dönene kadar gıda ile fosfat bağlayıcıya başlanır.</p> <p>Tedaviye aynı doz düzeyinde tekrar başlanır (bkz. Tablo 1).</p> <p>Serum fosfat düzeyinin 1 ay süreyle ≥ 9 mg/dL olarak devam etmesi veya ek advers olayların ya da uzun süreli hiperfosfatemiye bağlı ek elektrolit bozukluklarının varlığında doz azaltımı uygulanmalıdır.</p>
>10 mg/dL ($>3,2$ mmol/L)	<p>Serum fosfat düzeyi <7 mg/dL'ye dönene kadar Balversa tedavisine ara verilir (haftalık test önerilir).</p> <p>İlk azaltmış doz düzeyinde tedaviye tekrar başlanır (bkz. Tablo 1).</p> <p>Serum fosfat düzeyi >2 hafta süreyle ≥ 10 mg/dL olarak devam ederse, BALVERSA kalıcı olarak kesilmelidir.</p> <p>Semptomların klinik olarak uygun şekilde tıbbi yönetimi (bkz. bölüm 4.4).</p>
Böbrek fonksiyonunda başlangıca göre anlamlı değişiklik veya hiperfosfatemiye bağlı Derece 3 hipokalsemi.	<p>BALVERSA kalıcı olarak kesilmelidir.</p> <p>Klinik olarak uygun şekilde tıbbi yönetim.</p>

Göz hastalıkları yönetimi

BALVERSA tedavisi, Tablo 3'te açıklandığı gibi erdafitinib ile ilişkili toksisiteye bağlı olarak kesilmeli veya modifiye edilmelidir.

Tablo 3: BALVERSA kullanımı ile oluşan göz hastalıklarının tedavisine ilişkin kılavuz

Şiddet derecelendirmesi	BALVERSA doz yönetimi
Derece 1 Asemptomatik veya hafif semptomlar; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler veya anormal Amsler grid	<p>Oftalmolojik muayene için sevk edilir. Yedi gün içinde bir oftalmolojik muayene yapılamıyorsa, muayene yapılana kadar BALVERSA tedavisine ara verilir.</p> <p>Oftalmolojik muayenede göz toksisitesine ilişkin bir bulgu yoksa, BALVERSA tedavisinde aynı doz düzeyinde devam edilir.</p> <p>Oftalmolojik muayene tanısı keratit veya retinal anormallik (örn.</p>

Şiddet derecelendirmesi	BALVERSA doz yönetimi
testi.	SSR ^a) ise, rahatsızlık düzelene kadar BALVERSA tedavisine ara verilir. Oftalmolojik muayenede 4 hafta içinde geri dönüşümlü ise, bir sonraki düşük dozda BALVERSA tedavisine devam edilir. BALVERSA tekrar başladıktan sonra, bir ay boyunca 1-2 haftada bir ve sonrasında klinik açıdan uygun olduğunda nüks yönünden takip edilir. Nüks yoksa dozun tekrar yükseltilmesi düşünülür.
Derece 2 Orta dereceli; yaşa uygun aletli günlük yaşam aktivitelerini kısıtlıyor.	Derhal BALVERSA tedavisine ara verilir ve oftalmolojik muayene için sevk edilir. Göz toksisitesine ilişkin herhangi bir bulgu yoksa, iyileşene kadar bir sonraki düşük doz düzeyinde erdafitinib tedavisine devam edilir. Oftalmolojik muayenede 4 hafta içinde iyileşirse (tam iyileşme veya stabilizasyon ve asemptomatik), bir sonraki düşük dozda BALVERSA tedavisine devam edilir. BALVERSA tekrar başladıktan sonra, bir ay boyunca 1 ila 2 haftada bir ve sonrasında klinik açıdan uygun olduğunda nüks yönünden takip edilir.
Derece 3 Şiddetli veya tıbbi olarak anlamlı ancak görme açısından acil bir tehdit oluşturmuyor, öz bakım günlük yaşam aktivitelerini kısıtlıyor.	Derhal BALVERSA tedavisine ara verilir ve oftalmolojik muayene için sevk edilir. Dört hafta içinde iyileşirse (tam iyileşme veya stabilizasyon ve asemptomatik), 2 düzey daha düşük dozda BALVERSA tedavisine devam edilebilir. BALVERSA tekrar başladıktan sonra, bir ay boyunca 1 ila 2 haftada bir ve sonrasında klinik açıdan uygun olduğunda nüks yönünden takip edilir. Nüks varsa BALVERSA tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
Derece 4 Görmeyi tehdit eden sonuçlar; körlük (20/200 veya daha kötü).	BALVERSA tedavisi kalıcı olarak kesilir. Tam iyileşme veya stabilizasyona kadar takip edilir.

^a SSR-santral seröz retinopati, bkz. Bölüm 4.4

Tırnak, deri ve mukozal değişiklikler

BALVERSA ile tırnak, deri ve mukozal değişiklikler gözlemlenmiştir. BALVERSA tedavisi, Tablo 4'te açıklandığı gibi erdafitinib ile ilişkili toksisiteye bağlı olarak kesilmeli veya modifiye edilmelidir.

Tablo 4: BALVERSA kullanımı ile görülen tırnak, deri ve mukozal advers reaksiyonlar için önerilen doz değişiklikleri

Advers reaksiyonun şiddeti	BALVERSA
<i>Tırnak hastalıkları</i>	<i>BALVERSA doz yönetimi</i>
Derece 1	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.

Advers reaksiyonun şiddeti	BALVERSA
Derece 2	1-2 hafta içinde tekrar değerlendirmek üzere BALVERSA tedavisine ara verilir. İlk kez ortaya çıkarsa ve 2 hafta içinde \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine dönerse, aynı dozda tekrar başlanır. Tekrarlayan olaysa veya \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine dönmesi >2 hafta sürerse, bir sonraki düşük dozda tekrar başlanır.
Derece 3	1-2 hafta içinde tekrar değerlendirmek üzere BALVERSA tedavisine ara verilir. \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine döndüğünde, bir sonraki düşük dozda tekrar başlanır.
Derece 4	BALVERSA tedavisi kesilir.
<i>Deri kuruluğu ve deri toksisitesi</i>	
Derece 1	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.
Derece 2	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.
Derece 3	Klinik durum haftalık olarak tekrar değerlendirilmek üzere BALVERSA tedavisine ara verilir (28 güne kadar). \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine döndüğünde, bir sonraki düşük dozda tekrar başlanır.
Derece 4	BALVERSA tedavisi kesilir.
<i>Oral mukozit</i>	
Derece 1	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.
Derece 2	Hastada erdafitinib ile ilişkili diğer eşzamanlı derece 2 advers reaksiyonlar varsa BALVERSA tedavisine ara verilir. Hasta bir haftadan uzun süredir semptom tedavisi alıyorsa BALVERSA tedavisine ara verilir. BALVERSA tedavisine ara verilirse, 1-2 hafta içinde tekrar değerlendirilir. Toksosite ilk kez ortaya çıkarsa ve 2 hafta içinde \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine dönerse, aynı dozda tekrar başlanır. Tekrarlayan olaysa veya \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine dönmesi >2 hafta sürerse, bir sonraki düşük dozda tekrar başlanır.
Derece 3	Klinik durum 1-2 hafta içinde tekrar değerlendirilmek üzere BALVERSA tedavisine ara verilir. \leq derece 1 veya başlangıç düzeyine döndüğünde, bir sonraki düşük dozda tekrar başlanır.
Derece 4	BALVERSA tedavisi kesilir.
<i>Ağız kuruluğu</i>	

Advers reaksiyonun şiddeti	BALVERSA
Derece 1	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.
Derece 2	BALVERSA tedavisine mevcut dozda devam edilir.
Derece 3	Klinik durum haftalık olarak tekrar değerlendirilmek üzere BALVERSA tedavisine ara verilir (28 güne kadar). ≤ derece 1 veya başlangıç düzeyine döndüğünde, bir sonraki düşük dozda tekrar başlanır.

Tablo 5: BALVERSA kullanımı ile görülen diğer advers reaksiyonlar için önerilen doz değişiklikleri

Diğer advers reaksiyonlar ^a	
Derece 3	Toksiste derece 1 veya başlangıç düzeyine dönene kadar BALVERSA tedavisine ara verilir, ardından bir sonraki düşük dozda tedaviye devam edilebilir.
Derece 4	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

^a Doz ayarlaması, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylara İlişkin Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAEv5.0) kullanılarak derecelendirilmiştir.

Uygulama şekli:

BALVERSA oral kullanım içindir. Tabletler, her gün yaklaşık aynı saatte aç veya tok karına ve bütün olarak yutulmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle BALVERSA kullanırken greyfurt veya turunç gibi meyvelerden kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Unutulan Doz

Bir BALVERSA dozu unutulursa, aynı gün içinde, mümkün olan en kısa sürede alınabilir. Bir sonraki gün normal günlük doz ile BALVERSA'ya devam edilir. Unutulan dozları telafi etmek için ekstra tablet alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda BALVERSA kullanımına ilişkin veri yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2.). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon (< 18 yaş):

Erdafitinibin pediyatrik popülasyonda ürotelyal karsinom tedavisi için bir kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalar için spesifik herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. bölüm 5.2). 85 yaş üstü hastalarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BALVERSA, erdafitinibe ya da bölüm 6.1’de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Oküler hastalıklar**

BALVERSA tedavisine başlamadan önce, Amsler grid testi, fundoskopi, görme keskinliği ve mümkünse optik koherens tomografisini içeren temel bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

BALVERSA, santral seröz retinopati (retina pigment epitel dekolmanını içeren gruplandırılmış bir terim) dahil olmak üzere görme alanı defekti ile sonuçlanan oküler hastalıklara neden olabilir (bkz. bölüm 4.7 ve 4.8). Genel santral seröz retinopati insidansı ≥ 65 yaş hastalarda (%33,3) <65 yaş hastalara (%28,8) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Retina pigment epitel dekolmanı insidansı ≥ 65 yaş hastalarda (%6,3) <65 yaş hastalara (%2,1) kıyasla daha sık bildirilmiştir. ≥ 65 yaş hastaların yanı sıra santral seröz retinopati, makula/retina dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve geçirilmiş retina dekolmanını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan retina bozuklukları gibi klinik açıdan anlamlı tıbbi göz bozuklukları olan hastalarda da yakın klinik takip önerilir (bkz. bölüm 4.8).

BALVERSA tedavisi sırasında hastaların %16,7’sinde göz kuruluğu semptomları görülmüş ve bu semptomlar hastaların %0,3’ünde derece 3 veya 4 olmuştur (bkz. bölüm 4.8). Tüm hastalar uyanık oldukları saatlerde oküler demulsanlarla (örneğin yapay gözyaşı ikameleri, nemlendirici veya kayganlaştırıcı göz jelleri veya merhemleri) en az 2 saatte bir göz kuruluğu profilaksisi veya tedavisi almalıdır. Tedaviyle ilişkili şiddetli göz kuruluğu bir oftalmolog tarafından değerlendirilmelidir.

Tedavinin ilk 4 ayında ve sonrasında her 3 ayda bir Amsler grid testi de dahil olmak üzere aylık oftalmolojik muayeneler yapılmalıdır ve görme semptomları için herhangi bir zamanda acilen muayene yaptırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Herhangi bir anormallik gözlenirse, Tablo 3’teki yönetim kılavuzları izlenmelidir. Oftalmolojik muayene görme keskinliği değerlendirmesini, yarık lamba muayenesi, fundoskopi ve optik koherens tomografisini içermelidir. Bir oküler advers olaydan sonra BALVERSA tedavisine tekrar başlanan hastalarda klinik oftalmolojik muayeneler de dahil olmak üzere yakın takip yapılmalıdır.

Santral seröz retinopati oluştuğunda BALVERSA tedavisine ara verilmeli ve 4 hafta içinde düzelmezse veya şiddeti derece 4 ise kalıcı olarak kesilmelidir. Oküler advers reaksiyonlar için doz değişikliği kılavuzu takip edilir (bkz. bölüm 4.2, görme bozukluğu yönetimi).

Hiperfosfatemi

BALVERSA hiperfosfatemiye neden olabilir. Uzun süreli hiperfosfatemi yumuşak doku mineralizasyonu, kutanöz kalsinozis, üremik olmayan kalsifilaksi, hipokalsemi, anemi, sekonder hiperparatiroidi, kas krampları, nöbet aktivitesi, QT aralığında uzama ve aritmilere yol açabilir.

BALVERSA tedavisi sırasında erken dönemde hiperfosfatemi bildirilmiş olup, çoğu olay ilk 3-4 ay içinde ve derece 3 olaylar ilk ay içinde meydana gelmiştir.

Tedavi süresince hiperfosfatemi açısından izleme gerekir. Diyetle fosfat alımı (günde 600-800 mg) kısıtlanmalı ve serum fosfat düzeyleri $\geq 5,5$ mg/dL olduğunda serum fosfat düzeylerini artırabilecek ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Serum fosfat ve kalsiyum düzeylerindeki artışa potansiyel katkısı nedeniyle erdafitinib alan hastalarda D vitamini takviyesi önerilmemektedir.

Serum fosfat düzeyi 7 mg/dL üzerindeyse, serum fosfat düzeyi <7 mg/dL'ye dönene kadar tedaviye bir oral fosfat bağlayıcı eklenmesi düşünülmelidir. Tablo 2'ye göre hiperfosfateminin süresi ve şiddetine bağlı olarak BALVERSA tedavisine ara verilmesi, dozunun azaltılması veya kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

QT aralığını uzattığı bilinen ürünlerle birlikte kullanım

BALVERSA'nın QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle ya da torsades de pointesi indüklemeye potansiyeli olan sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, ibutilid) antiaritmik tıbbi ürünler, makrolid antibiyotikler, SSRI'lar (örn. sitalopram, essitalopram), metadon, moksifloksasin ve antipsikotikler (örn. haloperidol ve tioridazin) ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

Hipofosfatemi

BALVERSA ile tedavi sırasında hipofosfatemi oluşabilir. Erdafitinib tedavisi sırasında ve erdafitinib tedavisine ara verildiğinde serum fosfat düzeyi izlenmelidir. Serum fosfat düzeyi normalin altına düşerse, fosfat düşürücü tedavi ve diyet fosfat kısıtlamaları (varsa) kesilmelidir. Şiddetli hipofosfatemi konfüzyon, nöbetler, fokal nörolojik bulgular, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz ve hemolitik anemi ile kendini gösterebilir. Doz değişiklikleri için bölüm 4.2'ye bakınız. Hastaların %1'inde derece 3-4 hipofosfatemi reaksiyonları görülmüştür.

Tırnak hastalıkları

BALVERSA tedavisi sırasında onikoliz, tırnakta renk değişikliği ve paronişi gibi tırnak hastalıkları çok yaygın olarak görülebilir (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar tırnak toksisitelerinin bulgu ve semptomları açısından izlenmelidir. Hastalara iyi hijyen uygulamaları, gerektiğinde reçetesiz tırnak güçlendirici gibi koruyucu tedaviler tavsiye edilmeli ve enfeksiyon belirtileri açısından izlenmelidir. BALVERSA tedavisi, Tablo 4'te açıklandığı gibi erdafitinib ile ilişkili toksisiteye bağlı olarak kesilmeli veya modifiye edilmelidir.

Deri hastalıkları

BALVERSA tedavisi sırasında deride kuruluk, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, alopesi ve pruritus gibi deri hastalıkları çok yaygın olarak görülebilir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar takip edilmeli ve gereksiz güneş ışığına maruz kalmaktan, aşırı sabun kullanımından ve aşırı duş almaktan kaçınma gibi destekleyici bakım sağlanmalıdır. Hastalar düzenli olarak nemlendirici kullanmalı ve parfümlü ürünlerden kaçınılmalıdır. BALVERSA tedavisi, Tablo 4'te açıklandığı gibi erdafitinib ile ilişkili toksisiteye bağlı olarak kesilmeli veya modifiye edilmelidir.

Işığa duyarlılık reaksiyonları

BALVERSA tedavisi ile ilişkili potansiyel fototoksosite reaksiyonları riski nedeniyle koruyucu giysi ve/veya güneş kremi kullanarak güneşe maruz kalmaya özen gösterilmelidir.

Mukoza hastalıkları

BALVERSA tedavisi sırasında stomatit ve ağız kuruluğu çok yaygın görülebilir (bkz. bölüm 4.8). Hastalara semptomların kötüleşmesi halinde tıbbi yardım almaları konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Hastalar takip edilmeli ve iyi ağız hijyeni, gerektiğinde günde 3 veya 4 kez karbonatlı gargara yapılması ve baharatlı ve/veya asitli yiyeceklerden kaçınılması gibi destekleyici bakım sağlanmalıdır. BALVERSA tedavisi, Tablo 4'te açıklandığı gibi erdafitinib ile ilişkili toksisiteye bağlı olarak kesilmeli veya modifiye edilmelidir.

Laboratuvar testleri

BALVERSA alan hastalarda kreatinin yükselmeleri, hiponatremi, transaminaz yükselmeleri ve anemi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu değişiklikleri izlemek için BALVERSA tedavisi sırasında düzenli olarak tam kan sayımı ve serum kimyası yapılmalıdır.

Üreme ve gelişimsel toksisite

Etki mekanizmasına ve hayvan üreme çalışmalarındaki bulgulara dayanarak erdafitinib, embriyotoksik ve teratojeniktir (bkz. bölüm 5.3). Gebe kadınlar fetüs için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir. Üreme potansiyeli olan kadın hastalara tedaviden önce ve tedavi sırasında ve son dozdan sonraki 1 ay boyunca yüksek etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.6). Erkek hastalara BALVERSA tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 1 ay boyunca etkili kontrasepsiyon (örn. kondom) kullanmaları ve sperm bağışlamamaları veya saklamamaları konusunda tavsiyede bulunulmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Üreme potansiyeli olan kadınlarda BALVERSA tedavisine başlamadan önce yüksek duyarlılığı olan bir testle gebelik testi yapılması önerilir.

Güçlü veya orta dereceli CYP2C9 veya CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon

BALVERSA'nın orta dereceli CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı doz ayarlaması gerektirir (bkz. bölüm 4.5).

Güçlü veya orta dereceli veya CYP3A4 indükleyicileri ile kombinasyon

BALVERSA'nın hormonal kontraseptiflerle güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. BALVERSA'nın orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı doz ayarlaması gerektirir (bkz. bölüm 4.5).

Hormonal kontraseptifler ile kombinasyon

BALVERSA'nın birlikte uygulanması hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir. Hormonal kontraseptif kullanan hastalara, BALVERSA tedavisi sırasında ve son dozdan 1 ay sonrasına kadar enzim indükleyicilerinden etkilenmeyen alternatif bir kontraseptif (örn. hormonal olmayan rahim içi araç) veya hormonal olmayan ek bir kontrasepsiyon (örn. kondom) kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.6).

Etkisi bilinen yardımcı maddeler

Her bir film kaplı tablet 1 mmol'den daha az sodyum (23 mg) içerir, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin BALVERSA üzerindeki etkisi

Orta dereceli CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri

Orta dereceli bir CYP2C9 veya güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulama erdafitinib maruziyetini artırmıştır ve ilaçla ilişkili toksisitenin artmasına yol açabilir. Orta dereceli bir CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü olan flukonazol ile birlikte uygulandığında, C_{maks} ve EAA_{∞} için erdafitinib ortalama oranları (%90 GA) tek başına erdafitinibe kıyasla sırasıyla %121 (99,9; 147) ve %148 (120, 182) olarak bulunmuştur. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve P-gp inhibitörü olan itrakonazol ile birlikte uygulandığında, erdafitinibin C_{maks} değeri tek başına erdafitinibe kıyasla %105 (%90 GA: 86,7; 127) ve EAA_{∞} değeri %134 (%90 GA: 109, 164) olarak bulunmuştur. Enzim inhibisyon potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif ajanlar düşünülmelidir. BALVERSA orta dereceli CYP2C9 veya güçlü bir CYP3A4 inhibitörü (itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, mikonazol, seritinib, klaritromisin, telitromisin, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, sakinavir, nefazodon, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodaron, piperin gibi) ile birlikte uygulanırsa, BALVERSA dozu tolere edilebilirliğe bağlı olarak bir sonraki düşük doza düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2). Orta dereceli CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörü kesilirse, BALVERSA dozu tolere edildiği şekilde ayarlanabilir (bkz. bölüm 4.4).

Güçlü CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle BALVERSA alırken greyfurt veya turunc gibi meyvelerden kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri

Güçlü bir CYP3A4 ve zayıf bir CYP2C9 indükleyicisi olan karbamazepin ile birlikte uygulanması erdafitinib maruziyetinin azalmasına yol açar. Karbamazepin ile birlikte uygulandığında, erdafitinib için ortalama C_{maks} ve EAA_{∞} oranları tek başına erdafitinibe kıyasla sırasıyla %65,4 (%90 GA: 60,8; 70,5) ve %37,7 (%90 GA: 35,4; 40,2) olarak bulunmuştur. BALVERSA'nın güçlü CYP3A4 indükleyicileri (apalutamid, enzalutamid, lumakaftor, ivosidenib, mitotan, rifapentin, rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve sarı kantaron gibi) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. BALVERSA orta dereceli bir CYP3A4 indükleyicisi (dabrafenib, bosentan, cenobamat, elagoliks, efavirenz, etravirin, lorlatinib, mitapivat, modafinil, peksidartinib, fenobarbital, primidon, repotrektinib, rifabutin, sotorasib, telotristat etil gibi) ile birlikte uygulanırsa, doz dikkatli bir şekilde 1 ila 2 mg artırılmalı ve advers reaksiyonlar için klinik izlemeye göre iki ila üç haftada bir 9 mg'ı aşmayacak şekilde kademeli olarak ayarlanmalıdır. Orta dereceli CYP3A4 indükleyicisi kesilirse, BALVERSA dozu tolere edildiği şekilde ayarlanabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

BALVERSA'nın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Majör CYP izoform substratları (hormonal kontraseptifler dahil)

Erdafitinib ile birlikte uygulandığında, midazolam (duyarlı bir CYP3A4 substratı) için ortalama C_{maks} ve EAA_{∞} oranları tek başına midazolama kıyasla sırasıyla %86,3 (%90 GA: 73,5; 101) ve %82,1 (%90 GA: 70,8; 95,2) olarak bulunmuştur. Erdafitinibin midazolamın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Ancak, BALVERSA'nın tek başına uygulanması veya BALVERSA ile birlikte diğer CYP3A4 indükleyicilerinin uygulanması sonrasında gelişen CYP3A4 indüksiyonunun hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabileceği göz ardı edilemez.

Hormonal kontraseptif kullanan hastalara, BALVERSA tedavisi sırasında ve son dozdan 1 ay sonrasına kadar enzim indükleyicilerinden etkilenmeyen alternatif bir kontraseptif (örn. hormonal olmayan rahim içi araç) veya hormonal olmayan ek bir kontrasepsiyon (örn. kondom) kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

P-Glikoprotein (P-gp) substratları

Erdafitinib bir P-gp inhibitörüdür. BALVERSA'nın P-gp substratları ile birlikte uygulanması gp substratlarının sistemik maruziyetlerini artırabilir. Etkileşim potansiyelini en aza indirmek için oral dar terapötik indeksli P gp substratları (kolşisin, digoksin, dabigatran ve apiksaban gibi) erdafitinibten en az 6 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Organik katyon taşıyıcı 2 (OCT2) substratları

Erdafitinib ile birlikte uygulandığında, metformin (duyarlı bir OCT2 substratı) için ortalama C_{maks} ve EAA_{∞} oranları tek başına metformine kıyasla sırasıyla %109 (%90 GA: 90,3; 131) ve %114 (%90 GA: 93,2; 139) olarak bulunmuştur. Erdafitinibin metforminin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Serum fosfat düzeylerini değiştirebilen tıbbi ürünler

BALVERSA alan hastalarda, doz yükseltme kararı üzerindeki potansiyel etki nedeniyle, tedaviye başladıktan sonraki 14 ila 21 gün arasında serum fosfat düzeyi değerlendirilene kadar serum fosfat düzeylerini değiştirebilecek tıbbi ürünlerden kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Erdafitinib farmakokinetiğinde yaş (21-92 yaş), cinsiyet, ırk (Beyaz, Hispanik veya Asyalı), vücut ağırlığı (36-166 kg), hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği ve hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliğine bağlı olarak klinik açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

BALVERSA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

BALVERSA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etki mekanizmasına ve hayvan üreme çalışmalarındaki bulgulara dayanarak, erdafitinib gebe kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalara tedaviden önce, tedavi sırasında ve son BALVERSA dozundan sonraki 1 ay boyunca yüksek etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir. Erkek hastalara BALVERSA tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 1 ay boyunca etkili kontrasepsiyon (örn. kondom) kullanmaları ve sperm bağışlamamaları ya da saklamamaları tavsiye edilmelidir.

BALVERSA'nın birlikte uygulanması hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir. Hormonal kontraseptif kullanan hastalara, BALVERSA tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 1 ay boyunca enzim indükleyicilerinden etkilenmeyen alternatif bir kontraseptif (örn. hormonal

olmayan rahim içi araç) veya hormonal olmayan ek bir kontrasepsiyon (örn. kondom) kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Gebelik testi

Üreme potansiyeli olan kadınlarda BALVERSA tedavisine başlamadan önce yüksek duyarlılığı olan bir testle gebelik testi yapılması önerilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda erdafitinib kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). Erdafitinibin etki mekanizmasına ve hayvan üreme çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak, kadınların klinik durumu erdafitinib tedavisini gerektirmediği sürece BALVERSA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

BALVERSA gebelik sırasında kullanılırsa ya da hasta BALVERSA alırken gebe kalırsa, fetüste oluşabilecek potansiyel tehlike konusunda hasta bilgilendirilmeli ve klinik ve terapötik seçenekleri hastaya açıklanmalıdır. Hastalara BALVERSA tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 1 ay boyunca gebe kalmaları veya gebelik şüphesi olması durumunda doktorları ile iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Erdafitinibin anne sütüne geçip geçmediğine ya da erdafitinibin emzirilen bebek veya süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur. Emzirme dönemindeki bebekler için risk göz ardı edilemez. Tedavi süresince ve son BALVERSA dozundan sonraki 1 ay boyunca emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda erdafitinibin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Erdafitinib ile fertiliteye yönelik hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Genel hayvan çalışmalarındaki ön fertilite değerlendirmesine ve erdafitinibin farmakolojisine dayanarak, erkek ve kadın fertilitenin bozulma riski göz ardı edilemez (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BALVERSA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta dereceli etkisi vardır. FGFR inhibitörleri ve BALVERSA tedavisi ile santral seröz retinopati veya keratit gibi göz bozuklukları bildirilmiştir. Hastalar tedaviye bağlı olarak görmelerini etkileyen semptomlar yaşarlarsa, etki geçinceye kadar araç veya makine kullanmamaları önerilir (bkz. bölüm 4.4).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar hiperfosfatemi (%78,5), diyare (%55,5), stomatit (%52,8), ağız kuruluğu (%39,9), iştah azalması (%31,7), deride kuruluk (%28), merkezi seröz retinopati (%28), anemi (%28,2), konstipasyon (%27,3), disguzi (%26,3), palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (PPES, %25,5), alopesi (%23,2), asteni (%23), alanin aminotransferaz artışı (%21,7), onikoliz (%21,7), yorgunluk (%20,3), bulantı (%18,6), kilo azalması (%18,4), aspartat aminotransferaz artışı (%18), göz kuruluğu (%16,7), tırnaklarda renk değişikliği (%15,9), kusma (%13,8), kan kreatinin artışı (%13,8), hiponatremi (%13,4), paronişi (%12,5), tırnak distrofisi (%11,9), onikomadezis (%11,5), burun kanaması (%10,6), tırnak hastalıkları (%10,2) ve karın ağrısı (%10) olmuştur.

En yaygın derece 3 veya daha yüksek advers ilaç reaksiyonları stomatit (%10,6), hiponatremi (%8,8), palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (%7,9), onikoliz (%4,8), diyare (%4), hiperfosfatemi (%2,9), iştah azalması (%2,5) ve tırnak distrofisi (%2,5) olmuştur. ≥65 yaş hastalarda <65 yaş hastalara kıyasla derece 3 veya 4 ilişkili tedaviye bağlı yan etkiler (%47,6'ya kıyasla %43,5) ve ilişkili ciddi advers olaylar (%14,6'ya kıyasla %10,5) daha sık bildirilmiştir.

Hastaların %59,7'sinde doz azaltımına sebebiyet veren advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. Stomatit (%15,4), palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (%9,6), onikoliz (%7,3) ve hiperfosfatemi (%5,2) doz azaltımına yol açan en yaygın advers olaylar olmuştur.

Hastaların %19,4'ünde tedavinin kesilmesine sebebiyet veren advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. Retina pigment epitel dekolmanı (%1,7) ve stomatit (%1,5) tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers olaylar olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolar halinde listesi

Güvenlilik profili, klinik çalışmalarda BALVERSA ile tedavi edilen 479 lokal ileri evre rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinom hastasından elde edilen birleştirilmiş verilere dayanmaktadır. Hastalar günde bir kez oral yoldan 8/9 mg başlangıç dozunda BALVERSA ile tedavi edilmiştir. Medyan tedavi süresi 4,8 ay (aralık 0,1 ila 43,4 ay) olmuştur.

Klinik çalışmalar sırasında gözlenen advers reaksiyonlar sıklık kategorisine göre aşağıda Tablo 6'da listelenmektedir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalma sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 6: Klinik çalışmalarda belirlenen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi
Endokrin hastalıkları	Yaygın	Hiperparatiroidi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hiperfosfatemi, hiponatremi, iştah azalması
	Yaygın	Hiperkalsemi, hipofosfatemi
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Disguzi
Göz hastalıkları	Çok yaygın	Santral seröz retinopati ^a , göz kuruluğu
	Yaygın	Ülseratif keratit, keratit, konjonktivit, göz kuruluğu, katarakt, göz kapağı iltihabı, gözyaşı üretiminde artış

Vasküler hastalıkları	Yaygın olmayan	Vasküler kalsifikasyon
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Çok yaygın	Epistaksis
	Yaygın	Burun kuruluğu
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın	Diyare, stomatit ^b , ağız kuruluğu, konstipasyon, bulantı, kusma, abdominal ağrı
	Yaygın	Dispepsi
Hepato-bilier hastalıkları	Yaygın	Hepatik sitoliz, hepatik fonksiyon anormallliği, hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Paronişi, onikoliz, onikomadezis, tırnak distrofisi, tırnak hastalıkları, tırnakta renk değişikliği, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, alopesi, deride kuruluk
	Yaygın	Onikalji, onikoklazi, tırnak kabarması, deri fissürleri, pruritus, deri eksfoliyasyonu, kseroderma, hiperkeratoz, deri lezyonu, egzama, döküntü
	Yaygın olmayan	Tırnak yatağında kanama, tırnak rahatsızlığı, deri atrofisi, palmar eritem, deri toksisitesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Akut böbrek hasarı, böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Asteni, yorgunluk
	Yaygın olmayan	Mukoza kuruluğu
Araştırmalar	Çok yaygın	Kilo kaybı, kan kreatinin artışı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

^a Santral seröz retinopati; retina dekolmanını, vitreus dekolmanı, retina ödemi, retinopati, koryoretinopati, retina pigment epitel dekolmanı, maküler retina pigment epitel dekolmanı, makula dekolmanı, seröz retina dekolmanı, subretinal sıvı, retina kalınlaşması, koryoretinit, seröz retinopati, makülopati, koroid efüzyonu, bulanık görme, görme bozukluğu, görme

keskinliğinde azalmayı içerir.

^b Stomatit, ağız ülserasyonunu içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Santral seröz retinopati (SSR)

Hastaların %31,5'inde SSR advers reaksiyonları bildirilmiş, herhangi bir derecedeki olay için başlangıca kadar geçen medyan süre 51 gün olmuştur (bkz. bölüm 4.4). En yaygın olarak bildirilen olaylar bulanık görme, koryoretinopati, retina pigment epiteli dekolmanı, görme keskinliğinde azalma, görme bozukluğu, retina dekolmanı, retinopati ve subretinal sıvı olmuştur. Hastaların %2,7'sinde derece 3 veya 4 SSR bildirilmiştir. Santral seröz retinopati olaylarının çoğunluğu tedavinin ilk 90 günü içerisinde meydana gelmiştir. Veri kesim tarihinde, hastaların %43'ünde SSR iyileşmiştir. SSR hastalarının %11,3'ünde doz kesintisi ve %14,6'sında doz azaltımı yapılmıştır. Hastaların %3,3'ü retina pigment epiteli dekolmanı (%1,7), koryoretinopati (%0,6), görme keskinliğinde azalma (%0,6), makülopati (%0,4), bulanık görme (%0,2), görme bozukluğu (%0,2), retina dekolmanı (%0,2) ve subretinal sıvı (%0,2) nedeniyle BALVERSA tedavisini bırakmıştır.

Diğer göz hastalıkları

Hastaların %36,3'ünde göz bozuklukları (santral seröz retinopati dışında) bildirilmiştir. En yaygın olarak bildirilen olaylar göz kuruluğu (%16,7), konjonktivit (%9,8) ve gözyaşı üretiminde artış (%9,2) olmuştur. Bu olayları yaşayan hastaların %4,8'inde doz azaltımı ve %6,7'sinde doz kesintisi yapılmıştır. Hastaların %1,3'ü göz bozuklukları nedeniyle erdafitinib tedavisini bırakmıştır. Göz bozukluklarının ilk başlangıcına kadar geçen medyan süre 53 gün olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Tırnak hastalıkları

Hastaların %62,6'sında tırnak bozuklukları bildirilmiştir. En yaygın olarak bildirilen olaylar onikoliz (%21,7), tırnakta renk değişikliği (%15,9), paronişi (%12,5), tırnak distrofisi (%11,9) ve onikomadezisi (%11,5) içermiştir. Tırnak bozukluklarının insidansı maruziyetin ilk ayından sonra artmıştır. Herhangi bir derecedeki tırnak bozukluğu için başlangıca kadar geçen medyan süre 63 gün olmuştur.

Deri hastalıkları

Hastaların %54,5'inde deri bozuklukları bildirilmiştir. En yaygın olarak bildirilen olaylar deride kuruluk (%28) ve palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (%25,5) olmuştur. Herhangi bir derecedeki deri bozukluğu için başlangıca kadar geçen medyan süre 47 gün olmuştur.

Gastrointestinal hastalıklar

Hastaların %83,9'unda gastrointestinal bozukluklar bildirilmiştir. En yaygın olarak bildirilen olaylar diyare (%55,5), stomatit (%52,8) ve ağız kuruluğu (%39,9) olmuştur. Herhangi bir derecedeki gastrointestinal bozukluk için başlangıca kadar geçen medyan süre 15 gün olmuştur.

Hiperfosfatemi ve yumuşak doku mineralizasyonu

Erdafitinib hiperfosfatemiye neden olabilir. Fosfat konsantrasyonlarındaki artışlar beklenen ve geçici bir farmakodinamik etkidir (bkz. Bölüm 5.1). BALVERSA ile tedavi edilen hastaların %78,5'inde advers olay olarak hiperfosfatemi bildirilmiştir. Erdafitinib tedavisi sırasında erken

dönemde hiperfosfatemi bildirilmiş olup, derece 1-2 olaylar genellikle ilk 3 veya 4 ay içerisinde ve derece 3 olaylar ilk ay içerisinde meydana gelmiştir. Herhangi bir derecedeki hiperfosfatemi olayı için başlangıça kadar geçen medyan süre 16 gün olmuştur. BALVERSA ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde vasküler kalsifikasyon gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.2). BALVERSA ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %6,1 ve %2,9'unda hiperkalsemi ve hiperparatiroidi gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.2'deki Tablo 2).

Hipofosfatemi

Erdafitinib hipofosfatemiye neden olabilir. Hastaların %5,6'sında hipofosfatemi meydana gelmiştir. Hastaların %1'inde derece 3-4 hipofosfatemi reaksiyonları görülmüştür. Derece 3 hipofosfatemi için başlangıça kadar geçen medyan süre 140 gün olmuştur. Olayların hiçbirisi ciddi olmamıştır ve tedaviyi bırakmaya veya doz azaltımına yol açmamıştır. Hastaların %0,2'sinde doz kesintisi olmuştur.

Anormal laboratuvar bulguları

Anormal laboratuvar bulguları (ayrı olarak açıklanan hiperfosfatemi dışında) hastaların %53,4'ünde görülmüştür. En yaygın olarak bildirilen laboratuvar anormallikleri aşağıdakiler olmuştur: anemi [%28,2 (135 hasta); medyan başlangıç süresi 44 gün, %38,5 (52/135) düzeldi], alanin aminotransferaz artışı [%21,7 (104 hasta); medyan başlangıç süresi 41 gün; %75 (78/104) düzeldi], aspartat aminotransferaz artışı [%18 (86 hasta); medyan başlangıç süresi 37 gün; %73,3 (63/86) düzeldi], kan kreatinin artışı [%14,2 (68 hasta); medyan başlangıç süresi 57 gün; %44,1 (30/68) düzeldi] ve hiponatremi [%13,4 (64 hasta); medyan başlangıç süresi 55 gün; %51,6 (33/64) düzeldi].

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BALVERSA doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı durumunda BALVERSA kesilmeli, klinik toksisite azalıncaya veya düzelinceye kadar genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) tirozin kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EN01

Etki mekanizması

Erdafitinib bir oral pan-fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) tirozin kinaz inhibitörüdür. .

Farmakodinamik etkiler

Serum fosfat

Erdafitinib, FGFR inhibisyonunun ikincil bir etkisi olarak serum fosfat konsantrasyonunu artırır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Klinik etkililik

BALVERSA'nın etkililiği, en az biri lokal ileri evre rezeke edilemeyen veya metastatik tedavi ortamında kullanılan bir programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1) veya programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) inhibitörü (anti-PD-L1) içeren, önceki 1 veya 2 tedaviden sonra progresyon gösteren, seçilmiş FGFR alterasyonlarını barındıran ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) ürotelyal kanseri olan hastalarda kemoterapiye (dosetaksel veya vinflunin) kıyasla erdafitinib ile genel sağkalımı (OS) değerlendirmek amacıyla tasarlanmış bir randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışma olan BLC3001 faz 3 çalışmasında kohort 1'de değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ya da immünoterapi almış ve son dozdan sonraki 12 ay içerisinde hastalık progresyonu göstermiş hastaların metastatik ortamda sistemik tedavi almış olduğu kabul edilmiştir. Önceki 3 ay içinde kontrolsüz kardiyovasküler hastalığı olan ya da derece 2 veya daha yüksek (≥ 481 ms) QTc uzaması ve bozulmuş yara iyileşmesi olan hastaların yanı sıra herhangi bir derecede santral seröz retinopati veya retina pigment epitel dekolmanı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ana etkililik verileri, daha önce anti-PD-L1 tedavisi almış ve erdafitinibe (eğer serum fosfat seviyesi <9 mg/dL ise ve ilaçla ilişkili toksisite yoksa 8 mg'dan 9 mg'a kadar bireyselleştirilmiş doz artışıyla) ya da kemoterapiye (3 haftada bir dosetaksel 75 mg/m² veya 3 haftada bir vinflunin 320 mg/m²) randomize edilmiş 266 hastaya dayanmaktadır.

Çalışmada, uygun hastalarda şu FGFR füzyonlarından en az birinin bulunması gerekmiştir: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 veya şu FGFR3 gen mutasyonlarından birinin bulunması gerekmiştir: R248C, S249C, G370C, Y373C. Moleküler uygunluk, merkezi (%74,6) veya yerel (%25,4) FGFR sonuçları kullanılarak belirlenmiştir. Tümör örnekleri, merkez laboratuvarında Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR kiti kullanılarak FGFR genetik alterasyonları açısından test edilmiştir. Tümör veya kan örnekleri üzerindeki yerel tarihsel testler, yerel yeni nesil dizileme testlerine dayanmıştır. Yerel testlere katılan ve doğrulama testi için tümör örnekleri bulunan sınırlı sayıdaki hasta arasında, merkezi test kullanılarak test edildiğinde %75,6 oranında bir uyum gözlemlenmiştir.

Çalışma kohortunda, hastaların %99,2'sinde FGFR genetik alterasyonları bulunmuştur (2 hastada FGFR alterasyonları bulunmamıştır: hastaların %80,8'inde FGFR3 mutasyonları, %16,5'inde FGFR3 füzyonları ve %1,9'unda hem FGFR3 mutasyonları hem füzyonları bulunmuştur). Bu çalışma kohortunda FGFR2 alterasyonları olan hiçbir hasta gözlenmemiştir. Duyarlı FGFR3 genetik alterasyonlarını barındıran tümör, şu FGFR füzyonlarından en az birine sahip bir tümördür: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 veya şu FGFR3 gen mutasyonlarından birine sahip bir tümördür: R248C, S249C, G370C, Y373C. Çalışma kohortunda FGFR alterasyonları olan tüm hastalarda en az bir FGFR3 alterasyonu bulunmuştur. FGFR3-S249C en yaygın alterasyon (%46,6) olup, bunu FGFR3-Y373C (%16,9) ve FGFR3-TACC3 füzyonu (%9,8) izlemiştir.

Demografik özellikler erdafitinib ve kemoterapi tedavi grupları arasında dengeli olmuştur. Tam çalışma taramasında medyan yaş 67 (aralık: 32 ila 86) olarak kaydedilmiştir. Hastaların çoğunluğunun 65 yaş ve üzerinde olduğu kaydedilmiştir: %19,9'u 65 ila 69 yaş; %19,9'u 70 ila

74 yaş; %21,1'i 75 yaş veya üzerinde. Hastaların çoğunluğunun erkek (%71,4), beyaz (%54,1) ve Avrupalı (%60,9) olduğu kaydedilmiştir.

Tüm hastalarda transizyonel hücreli karsinom olup, hastaların küçük bir yüzdesinde (%5,3) varyant histolojinin küçük bileşenleri (genel olarak <%50) bulunmuştur. Primer tümör yerleşimi hastaların %33,5'i için üst kanal, %66,5'i için alt kanal olmuştur. Hastaların başlangıç ECOG skorları 0 (%42,9), 1 (%47,7) veya 2 (%9,4) olarak kaydedilmiştir.

Tüm hastaların daha önce bir anti-PD-L1 içeren en az bir basamak anti-kanser tedavisi almış olması gerekmiştir. En sık alınan anti-PD-L1 tedaviler; pembrolizumab (%35,3), avelumab (%22,2) ve atezolizumab (%19,5) olmuştur. Önceden kemoterapi ile tedavi gerekli olmamasına rağmen, hastaların çoğunluğu (%89,1) daha önce en az bir basamak kemoterapi almıştır. Hemen hemen tüm hastalar platin bazlı kemoterapi almıştır (erdafitinib grubunda %89,7, kemoterapi grubunda %85,4): en sık olarak sisplatin (erdafitinib grubunda %55,9, kemoterapi grubunda %45,4) ve ardından karboplatin (erdafitinib grubunda %27,2, kemoterapi grubunda %31,5) alınmıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur. Radyografik yanıtın değerlendirilmesi, hastalık progresyonu, tolere edilemeyen toksisite, onamın geri çekilmesi veya araştırmacının tedaviyi sonlandırma kararı ya da çalışmanın sonlanmasınakadar (hangisi önce gerçekleşirse) araştırmacılar tarafından RECIST'e (solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri versiyon 1.1) göre yapılmıştır.

Progresyonsuz sağkalım (PFS), objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi ikincil etkililik sonlanım noktaları olarak dahil edilmiştir.

Erdafitinib ile tedavi, erdafitinib ile tedavi edilen hastalar için genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiş ve erdafitinib genel sağkalımı kemoterapiye kıyasla uzatmıştır (medyan genel sağkalım 12,1 aya kıyasla 7,8 ay) (bkz. Tablo 7).

Etkililik bulguları Tablo 7'de özetlenmektedir.

Tablo 7: BLC3001 Çalışması Kohort 1 için Etkililik Bulgularına Genel Bakış

	Erdafitinib (N=136)	Kemoterapi (N=130)
Genel Sağkalım		
Olay sayısı (%)	77 (%56,6)	78 (%60)
Medyan, ay (%95 GA)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (%95 GA)	0,64 (0,44; 0,93) ^a 0,005	
P-değeri		
Progresyonsuz sağkalım		
Olay sayısı (%)	101 (%74,3)	90 (%69,2)
Medyan, ay (%95 GA)	5,55 (4,4; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (%95 GA)	0,58 (0,41; 0,82) ^a	

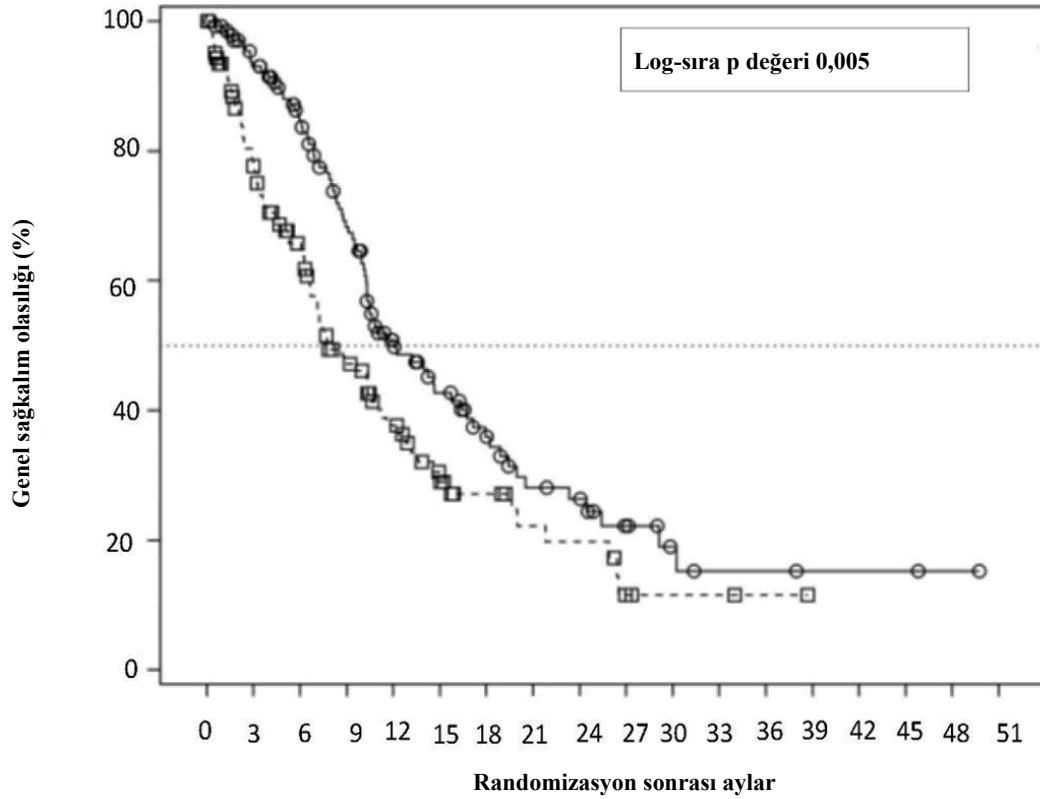
P-değeri	0,0002	
Objektif yanıt oranı, doğrulanmış		
ORR (CR + PR)	48 (%35,3)	11 (8,5%)
Yanıt süresi (DoR), araştırmacı tarafından değerlendirilmiş, doğrulanmış		
Medyan, ay (%95 GA)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Bildirilen tüm p değerleri 2 taraflıdır.

^a Tekrarlanan güven aralıkları sağlanmıştır.

İki tedavi kolu için Kaplan-Meier GS eğrisi Şekil 1’de sunulmaktadır.

Şekil 1. Kaplan-Meier Genel Sağkalım Grafiği – Tabakalandırılmamış Analiz (BLC3001 Çalışması Kohort 1)



Risk altındaki hastalar

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

—○— Erdafitinib

--□-- Kemoterapi

Yaşlı hastalar

BALVERSA klinik çalışmasında hastaların %60,9’unun 65 yaş ve üzerinde (%39,8’i 65-<75 yaş ve %21,1’i 75 yaş ve üzerinde) olduğu kaydedilmiştir. Yaşlı hastalar ile genç erişkin hastalar arasında etkililik açısından genel bir fark gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Günde bir kez tek ve tekrarlanan doz uygulamasının ardından erdafitinib maruziyeti (gözlenen maksimum plazma konsantrasyonu [C_{maks}] ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan [EAA]) 0,5 ila 12 mg doz aralığında dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Günde tek doz uygulaması ile kararlı duruma 2 hafta sonra ulaşılmış ve kanser hastalarında ortalama birikim oranı 4 kat olmuştur. Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 8 mg uygulanmasının ardından,

kanser hastalarında ortalama (varyasyon katsayısı [% CV]) erdafitinib kararlı durum C_{maks} , EAA_t ve gözlenen minimum plazma konsantrasyonu (C_{min}) sırasıyla 1399 ng/mL (%50,8), 29268 ng.saat/mL (%59,9) ve 936 ng/mL (%64,9) olarak kaydedilmiştir. Erdafitinib plazma konsantrasyonlarındaki günlük dalgalanmalar düşük olup, günlük doz uygulaması sonrasında kararlı durumda ortalama (%CV) pik-dip oranı 1,47 (%23) olarak kaydedilmiştir.

Emilim

Tek doz oral uygulamadan sonra, sağlıklı gönüllülerde pik plazma konsantrasyonuna (t_{maks}) ulaşmak için geçen medyan süre 2,5 saattir (aralık: 2 ila 6 saat) ve oral emilim neredeyse tam olmuştur.

Gıdaların etkisi

Erdafitinibin sağlıklı gönüllülere aç karnına ve yüksek yağlı bir öğünle birlikte uygulanması C_{maks} ve EAA değerlerinde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmamıştır. Erdafitinib yüksek yağ içerikli bir öğünle birlikte uygulandığında, ortalama EAA_{∞} ve C_{maks} sırasıyla %6 ve %14 oranında azalmıştır. Tok karnına alındığında T_{maks} değerine ulaşmak için geçen medyan süre yaklaşık 1,5 saat gecikmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım

Kanser hastalarında erdafitinibin ortalama görünür dağılım hacmi 0,411 L/kg olmuştur. Erdafitinib insan plazma proteinlerine, tercihen $\alpha 1$ asit glikoproteine %99,7 oranında bağlanmıştır.

Biyotransformasyon

Erdafitinibin başlıca eliminasyon yolu metabolizmadır. Erdafitinib insanlarda esas olarak CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilerek O-demetile majör metaboliti oluşturur. CYP2C9 ve CYP3A4'ün erdafitinibin toplam klirensine katkısının sırasıyla %39 ve %20 olduğu tahmin edilmektedir. Değişmemiş erdafitinib plazmadaki ilaçla ilişkili majör kısım olup, dolaşımda metabolitlere rastlanmamıştır.

Eliminasyon

Kanser hastalarında erdafitinibin ortalama toplam görünür klirensi (CL/F) 0,362 L/saat olarak bulunmuştur. Kanser hastalarında erdafitinibin ortalama etkili yarılanma ömrü 58,9 saat olmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde radyo-işaretli [^{14}C]-erdafitinibin tek bir oral uygulamasını izleyen 16 güne kadar dozun %69'u dışkıda (%14-21'i değişmemiş erdafitinib olarak) ve %19'u idrarda (%13'ü değişmemiş erdafitinib olarak) geri kazanılmıştır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Erdafitinib doğrusal farmakokinetik özelliklere sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Erdafitinib farmakokinetiğinde yaş (21-92 yaş), cinsiyet, ırk (Beyaz, Hispanik veya Asyalı), vücut ağırlığı (36-166 kg), hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği ve hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliğine bağlı olarak klinik açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Erdafitinibin farmakokinetiği pediyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Popülasyon FK analizine göre, normal böbrek fonksiyonu olan bireyler (mutlak GFR-MDRD [mutlak glomerüler filtrasyon hızı-böbrek hastalığında diyet modifikasyonu] ≥ 90 mL/dak) ile hafif (mutlak GFR-MDRD 60 ila 89 mL/dak) ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar (mutlak GFR-MDRD 30 ila 59 mL/dak) arasında erdafitinibin farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. FK verilerin kısıtlı (n=7; %0,8) olması nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği (mutlak GFR-MDRD < 30 mL/dak) veya diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği

Erdafitinibin farmakokinetiği, önceden var olan hafif (n=8) veya orta dereceli (n=8) karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A ve B) olan katılımcılarda ve normal karaciğer fonksiyonu olan sağlıklı kontrol katılımcılarda (n=8) incelenmiştir. Toplam EAA_{∞} değerleri, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan katılımcılarda karaciğer fonksiyonu normal olan katılımcılara kıyasla sırasıyla %82 ve %61 olarak bulunmuştur. Toplam C_{maks} değerleri, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan katılımcılarda karaciğer fonksiyonu normal olan katılımcılara kıyasla sırasıyla %83 ve %74 olarak bulunmuştur. Toplam serbest EAA_{∞} değerleri, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan katılımcılarda karaciğer fonksiyonu normal olan katılımcılara kıyasla sırasıyla %95 ve %88 olarak bulunmuştur. Toplam serbest C_{maks} değerleri, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan katılımcılarda karaciğer fonksiyonu normal olan katılımcılara kıyasla sırasıyla %96 ve %105 olarak bulunmuştur. Hafif (Child-Pugh A) veya orta dereceli (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan bireylerde ve karaciğer fonksiyonu normal olan bireylerde erdafitinibin farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Verilerin sınırlı olması nedeniyle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda erdafitinibin farmakokinetiği bilinmemektedir.

İlaç etkileşimleri

P-gp inhibitörlerinin erdafitinib üzerindeki etkisi

Erdafitinib bir P-gp substratıdır. P-gp inhibitörlerinin erdafitinibin farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı ölçüde etkilemesi beklenmemektedir.

Asit düşürücü ajanların erdafitinib üzerindeki etkisi

Erdafitinib, pH 1 ila 7,4 aralığında yeterli çözünürlüğe sahiptir. Asit düşürücü ajanların (örn. antasitler, H_2 -antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri) erdafitinibin biyoyararlanımını etkilemesi beklenmez.

Sevelamerin erdafitinib üzerindeki etkisi

Sevelamer alan hastalarda erdafitinib farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı ölçüde bir farklılık gözlemlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi

Hem sıçanlarda hem köpeklerde erdafitinibin tekrarlanan doz uygulamasını takiben başlıca toksikolojik bulgular, geri dönüşümsüz bir FGFR inhibitörü olarak erdafitinibin farmakolojik aktivitesi ile ilişkili olup, önerilen klinik dozda insan maruziyetinden daha düşük erdafitinib maruziyetlerinde plazmada inorganik fosfor ve kalsiyum artışı, çeşitli organ ve dokularda ektopik mineralizasyon, kemik/kıkırdakta lezyonları içermiştir. Sıçanlarda kornea atrofi (kornea epitelinde incelleme), sıçanlarda ve köpeklerde 3 aylık tedaviden sonra gözyaşı bezi

atrofisi, tüy ve tırnaklarda değişiklikler ve dişlerde değişiklikler görülmüştür. Araştırılan tüm dozlarda sıçanlarda ve köpeklerde insan maruziyetinden daha düşük maruziyetlerde fosfat homeostazi bozukluğu gözlemlenmiştir.

Yumuşak doku mineralizasyonu (köpeklerde aort mineralizasyonu hariç) ve sıçanlarda ve köpeklerde kondroid displazi ve sıçanlarda meme bezi atrofisi, 4 haftalık ilaçsız iyileşme döneminin sonunda kısmen veya tamamen iyileşmiştir.

Erdafitinib, anestezi uygulanmış köpek ve kobaylarda intravenöz doz uygulamasından sonra ve bilinci açık köpeklerde oral doz uygulamasından sonra uzamış repolarizasyona (d zeltilmif QT aralığı) dönüşen proaritmik bir sorumluluğa sahip intrinsik bir insan eter--go-go-ilişkili gen (hERG) blokeridir. Etki gözlenmeyen düzey, günde bir kez 9 mg doz için klinik kararlı durum serbest maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks} , u) göre 2,4 güvenlilik marjını temsil eder.

Karsinogenesis ve mutagenesis

Erdafitinibin karsinogenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Erdafitinib, standart iyi laboratuvar uygulamaları (GLP) genotoksisite tayinleri panelinde genotoksik bulunmamıştır.

Üreme toksikolojisi

Erdafitinib, insan maruziyetinden daha düşük maruziyetlerde sıçanlarda teratojenik ve embriyotoksik bulunmuştur. Fetal toksisite, el/ayak defektleri ve aort gibi bazı büyük kan damarlarının malformasyonları ile karakterize edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Fertilite

Erdafitinib ile özel hayvan fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, 3 aylık genel toksisite çalışmasında, erdafitinib, önerilen maksimum doz olan 9 mg, QD'de hastalardaki EAA'ya yakın bir maruziyette sıçanlarda dişi üreme organları üzerinde etkiler (korpora lutea nekrozu) göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat (E572)

Mannitol (E421)

Meglumin

Mikrokristalin selüloz (E460)

Film kaplaması (Opadry amb II)

Gliserol monokaprilokaprat Tip I

Kırmızı demir oksit

Kısmen hidrolize polivinil alkol

Sodyum lauril sülfat

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BALVERSA (erdafitinib) tabletler aşağıda belirtilen şekillerde 28 günlük tedarik içerecek şekilde, çocuk kilitli şişe ambalajda takdim edilir:

- 4 mg tablet:
 - 28 tabletlik şişe [28 günlük, 4 mg günlük doz içeren tedarik]
 - 56 tabletlik şişe [28 günlük, 8 mg günlük doz içeren tedarik]

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/597

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ