

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:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BALVERSA lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomlu, ECOG performans durumu 0-2 olan;

- Tümörlerinde duyarlı fibroblast büyüme faktörü reseptörü FGFR2 veya FGFR3 genetik alterasyonları olan,
- Neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi aldıktan sonra 12 ay içerisinde nüks veya metastaz gelişen hastalarda veya metastatik hastalık için en az bir basamak platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu meydana gelmiş olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

BALVERSA tedavisine, valide edilmiş bir test kullanılarak duyarlı FGFR genetik alterasyonunun doğrulanmasının ardından başlanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

BALVERSA reçete edilmeden önce, valide edilmiş bir testle hastalarda duyarlı FGFR2 veya FGFR3 gen alterasyonlarının olduğu doğrulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:

BALVERSA için önerilen başlangıç dozu günde bir kez oral olarak 8 mg'dır. BALVERSA tedavisine başlandıktan 14 ila 21 gün sonra değerlendirilerek, serum fosfat seviyeleri ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde bir kez olacak şekilde dozu 9 mg'a yükseltilir.

Serum fosfat konsantrasyonuna göre doz artışı

Tedaviye başlandıktan sonraki 14. ve 21. günler arasında serum fosfat konsantrasyonları değerlendirilir. Serum fosfat konsantrasyonu < 5,5 mg/dL ise ve ilaçla ilişkili toksisite yoksa, BALVERSA dozu günde bir kez 9 mg'a yükseltilir. Serum fosfat düzeylerine bağlı olarak, serum fosfat düzeylerini değiştiren ajanların ilk doz artış periyodu öncesinde BALVERSA ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler, oral kullanım içindir.

Tabletler, her gün hemen hemen aynı saatte, aç ya da tok karnına ve bütün halde yutulmalıdır. (bkz. Bölüm 5.2.)

BALVERSA aldıktan sonra herhangi bir zamanda kusma meydana gelirse, bir sonraki doz planlanmış sonraki zamanında alınmalıdır.

Tedaviye hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar devam edilmelidir.

Doz değişiklikleri

Olası doz azaltmaları ve advers reaksiyonların kontrolü için bkz. Tablo 1-4.

Tablo 1: BALVERSA doz azaltma planı

Doz	1. doz azaltma	2. doz azaltma	3. doz azaltma	4. doz azaltma	5. doz azaltma
9 mg →	8 mg	6 mg	5 mg	4 mg	Tedavi durdurulur.
8 mg →	6 mg	5 mg	4 mg	Tedavi durdurulur.	

Serum fosfat konsantrasyonunda yükselme, BALVERSA'nın beklenen bir etkisidir. Bu nedenle, tedaviye başlandıktan sonra 14. ve 21. günler arasında yapılan serum fosfat değerlendirmesinin ardından, hastaların serum fosfat konsantrasyonları aylık olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.1.). Tüm hastalar için fosfat tüketimi günlük 600-800 mg ile sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.). BALVERSA ile tedavi edilen hastalarda yükselen fosfat konsantrasyonları için ($\geq 7,0$ mg/dL) Tablo 2'deki doz değişikliği kılavuzları takip edilir ve kalsiyum içermeyen bir fosfat bağlayıcının tedaviye eklenmesi (örn. sevelamer karbonat) düşünülmelidir.

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

Serum fosfat konsantrasyonu	BALVERSA Doz Yönetimi ^a
< 6,9 mg/dL (< 2,2 mmol/L)	BALVERSA'ya mevcut dozla devam edilir.
7,0-9,0 mg/dL	BALVERSA tedavisi durdurulur ve fosfat konsantrasyonu <

(2,3-2,9 mmol/L)	5,5 mg/dL'ye dönene kadar haftalık olarak tekrar değerlendirilir. BALVERSA'ya aynı doz düzeyinde tekrar başlanır. Dirençli hiperfosfatemi ^b için doz azaltma yapılabilir.
>9,0 mg/dL (>2,9 mmol/L)	BALVERSA tedavisi 28 güne kadar durdurulur ve konsantrasyon < 5,5 mg/dL'ye (veya başlangıç değerine) dönene kadar fosfat konsantrasyonları haftalık olarak tekrar değerlendirilir. Ardından mevcut doz düzeyinin bir altındaki dozla BALVERSA'ya tekrar başlanır.
>10,0 mg/dL (>3,2 mmol/L) ve/veya renal fonksiyonda anlamlı değişiklik ya da 3. derece hipokalsemi	BALVERSA tedavisi durdurulur ve düzey < 5,5 mg/dL'ye dönene kadar haftalık olarak tekrar değerlendirmeler yapılır. Ardından mevcut doz düzeyinin 2 altındaki dozla BALVERSA'ya tekrar başlanır.

^a Tüm hastalar için, fosfat alımı günlük 600-800 mg/gün olarak sınırlandırılır.

^b Dirençli hiperfosfatemi, 1'den fazla sıralı (en az 1 hafta arayla) >7 mg/dL fosfat değeri olarak kabul edilir.

Göz bozukluğu kontrolü

Santral seröz retinopati/retinal pigment epitel dekolmanı (SSR/RPED) dahil olmak üzere, BALVERSA uygulamasıyla oküler bozukluklar meydana gelebilir. BALVERSA tedavisine başlanmadan önce, Amsler grid testi, fundoskopi, görme keskinliği ve varsa optik koherans tomografisi (OKT) dahil olmak üzere bir başlangıç oftalmolojik muayenesi yapılır (bkz. Bölüm 4.4.). Bunun ardından hastalar Amsler grid testi kullanılarak aylık olarak muayene edilir ve anormal bulgu görülmesi veya görmeye herhangi bir anormallik olması halinde Tablo 3'teki kılavuzlar takip edilir.

Göz kuruluşunu önlemek ve tedavi etmek üzere, uyanık olunan saatlerde en az 2 saatte bir uygulanacak şekilde yapay gözyaşı, nemlendirici veya kayganlaştırıcı göz jelleri veya merhemleri kullanılır. Tedaviyle ilişkili şiddetli göz kuruluşu, bir göz uzmanı (optometrist veya oftalmolojist) tarafından değerlendirilmelidir.

Tablo 3: BALVERSA kullanımı ile göz bozukluklarının tedavisine ilişkin kılavuz

Şiddet Derecelendirmesi	BALVERSA Doz Yönetimi
1. Derece: Asemptomatik veya hafif semptomlar; sadece klinik veya tanısal gözlemler veya anormal Amsler grid testi.	Oftalmolojik muayene (OM) için sevk edilir. 7 gün içinde bir OM yapılamıyorsa, OM yapılana kadar BALVERSA tedavisi durdurulur. Oftalmolojik muayene sırasında ilaçla ilişkili kornea veya retina patolojisi kanıtı tespit edilmezse, BALVERSA tedavisine aynı doz düzeyinde devam edilir. Oftalmolojik muayene sonucunda keratit veya retinal anormallik tanısı konursa (yani SSR ^a /RPED ^b), rahatsızlık geçene kadar BALVERSA tedavisi durdurulur. OM'de 4 hafta içinde reversibl ise, bir sonraki düşük dozdan tedaviye devam edilir. Bir ay süreyle nüks yönünden takip edilir. Nüks yoksa, dozun tekrar yükseltilmesi düşünülür.
2. Derece: Orta dereceli; yaşa uygun, aletli günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayıcı.	Derhal BALVERSA kesilir ve bir oftalmolojik muayene için sevk yapılır. Oftalmolojik muayenede ilaçla ilişkili kornea veya retina patolojisi görülmezse, iyileşene kadar BALVERSA'ya ara verilir. Ardından bir sonraki düşük dozda BALVERSA'ya devam edilir.

	Oftalmolojik muayene sonucunda keratit veya retinal anormallik tanısı konursa (yani SSR/RPED), rahatsızlık geçene kadar BALVERSA tedavisine ara verilir. Oftalmolojik muayeneden sonraki 4 hafta içinde iyileşirse (tam iyileşme ve asemptomatik), bir sonraki düşük dozda BALVERSA'ya devam edilir. Bir ay boyunca 1 ila 2 haftada bir nüks yönünden takip edilir.
3. Derece: Şiddetli veya tıbbi olarak anlamlı ancak görme açısından acil bir tehdit teşkil etmeyen, günlük öz bakım yaşam aktivitelerini kısıtlayan.	İyileşene kadar BALVERSA derhal kesilir. 4 hafta içerisinde iyileşirse (tam iyileşme ve asemptomatik), 2 düzey daha düşük dozda BALVERSA'ya devam edilir. Bir ay boyunca 1 ila 2 haftada bir nüks yönünden takip edilir. Nüks varsa, BALVERSA'nın kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
4. Derece: Görmeyi tehdit eden sonuçlar; körlük (20/200 veya daha kötü).	BALVERSA kalıcı olarak kesilmelidir.

^a SSR-santral seröz retinopati

^b RPED-retinal pigment epiteli dekolmanı

Santral seröz retinopatinin (SSR) tanı ve tedavisinde yardımcı olacak eğitim materyalleri, üretici aracılığıyla sağlık çalışanları için temin edilebilir.

Diğer advers reaksiyonlar için doz değişikliği

Tablo 4: BALVERSA kullanımı ile ortaya çıkan diğer advers reaksiyonlar için önerilen doz değişiklikleri

Advers Şiddeti ^a	Reaksiyonun	BALVERSA Doz Yönetimi
1. Derece		Mevcut dozda devam edilir.
2. Derece ^b		Mevcut dozda devam edilir.
3. Derece		BALVERSA'ya ara verilir. ≤1. Derece veya başlangıca döndüğünde, BALVERSA'ya 1 düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.
4. Derece		BALVERSA kalıcı olarak kesilmelidir.

^a Doz ayarlamaları Advers Olaylara İlişkin Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) kullanılarak derecelendirilmiştir.

^b 2. Derece deri bozuklukları ve mukozit için, 1 haftada iyileşme yoksa tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. ≤1. Derece veya başlangıca döndüğünde, BALVERSA'ya aynı doz düzeyinden veya 1 düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

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. Eğer BALVERSA'yı aldıktan sonra kusma meydana gelirse, sonraki doz planlanan bir sonraki doz zamanında alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği (PK) analizleri doğrultusunda, hafif ila orta şiddetli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda (Ulusal Kanseri Enstitüsü Kriterlerine göre) doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2.). Orta ila şiddetli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalara ilişkin veri yoktur ya da olan veriler sınırlıdır; bu nedenle bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri doğrultusunda, hafif (eGFR-MDRD 60 ila 89 mL/dak/1,73 m²) ila orta dereceli böbrek işlev bozukluğu olan hastalar için (eGFR-MDRD 30 ila 59 mL/dak/1,73 m²) doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin veri yoktur; bu nedenle bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (< 18 yaş):

Pediyatrik kullanımına ilişkin onaylı endikasyon bilgisi mevcut değildir.

Sıçanlarda ve köpeklerde tekrarlanan doz toksikoloji çalışmalarında, önerilen maksimum klinik dozda insan maruziyetinden daha az maruziyetlerde kemik ve dişlerde toksisite gözlenmiştir (bkz. Genel Toksikoloji). İki türde de birçok kemikte kondroid displazi/metaplazi ve anormal/düzensiz dentini içeren diş anormallikleri rapor edilmiştir. Sıçanlarda odontoblastların renk değişikliği ve dejenerasyonu rapor edilmiştir.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

BLC2001 çalışmasında BALVERSA ile tedavi edilen 87 hastanın 53'ü 65 yaş ve üstüydü. Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlik ve etkinlik açısından genel bir fark gözlenmemiştir. Yaşlı hastalar için herhangi bir spesifik doz ayarlaması gerekli görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.2.).

4.3. Kontrendikasyonlar

BALVERSA ilaç dışı içerik maddeleri veya ilaç kabının bileşenleri dahil olmak üzere, bu ilaca veya ilacın formülasyonundaki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

BALVERSA almadan önce hastaların duyarlı FGFR gen alterasyonları olduğu, onaylanmış bir testle doğrulanmalıdır. Çalışma BLC2001'e kaydedilen hastalarda tümör dokularında aşağıdaki gen alterasyonlarından en az birinin doğrulanması gereklidir:

- FGFR3 Mutasyonları: FGFR3-S249C, FGFR3-Y373C, FGFR3-R248C, FGFR3-G370C,
- FGFR2 veya FGFR3 Füzyonları: FGFR3-TACC3_V1, FGFR3-TACC3_V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-CASP7, FGFR2-BICC1

Endokrin ve Metabolizma

Hiperfosfatemi

Fosfat düzeylerindeki artış, BALVERSA'nın bir farmakodinamik etkisidir (bkz. Bölüm 5.1.). BALVERSA ile tedavi edilen hastaların % 76'sında hiperfosfatemi bir advers olay olarak bildirilmiştir. Herhangi bir derecede hiperfosfatemi olayı başlangıcına kadar geçen medyan süre, BALVERSA tedavisine başlandıktan sonra 20 gündü (aralık: 8-116 gün). Hiperfosfatemi, doz değişikliği ve fosfat bağlayıcı tedaviyle kontrol edilmiştir. Hastaların % 24'ünde tedavinin

kesildiği, % 7'sinde dozun azaltıldığı bildirilmiştir ve hastaların % 34'ü BALVERSA tedavisi sırasında fosfat bağlayıcılarla tedavi görmüştür.

Hastalar BALVERSA kullanırken düşük fosfat içerikli diyetle bağlı kalmalı (günde 600-800 mg/gün) ve serum fosfat düzeylerini artırabilecek ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (potasyum fosfat takviyeleri, D vitamini takviyeleri, anti asitler, fosfat içeren lavman ve laksatifler). Hastalardaki serum fosfat konsantrasyonları aylık olarak izlenmelidir. Gerekğinde doz değişikliği kılavuzlarına uyulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.).

Gastrointestinal stomatit

BLC2001 çalışmasında, BALVERSA ile tedavi edilen hastaların % 56'sında stomatit bildirilmiş olup, hastaların % 8'sinde 3. derece olaylar bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla % 17 ve % 15'inde doz kesintileri ve doz azaltma bildirilmiştir.

Eğer stomatit görülürse, Tablo 4'teki doz değişikliği kılavuzlarına uyulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.).

Oftalmolojik

Görme alanında defekte neden olan santral seröz retinopati/retinal pigment epitel dekolmanı (SSR/RPED) dahil olmak üzere, klinik çalışmalarda BALVERSA alan hastalarda oküler bozukluklar bildirilmiştir.

BLC2001 çalışmasında, 8 mg günlük dozda BALVERSA ile tedavi edilen hastaların % 25'inde SSR gözlenmiş olup, başlangıca kadar medyan süresi 50 gündür. En yaygın bildirilen SSR olayları korioretinopati (% 9), retina dekolmanı (% 6) ve retinal pigment epitel dekolmanı (% 6). SSR gelişen hastaların çoğunda (% 70) anormal Amsler grit test sonuçları tespit edilmiştir. Klinik çalışmalarda SSR çoğunlukla doz değişikliğiyle modifiye edilmiş ve hastaların % 9'unda dozun kesilmesine, % 14'ün dozun azaltılmasına neden olmuştur. Hastaların % 3'ü, SSR nedeniyle BALVERSA tedavisini bırakmıştır. Hastaların % 53'ünde göz kuruluğu (% 20) ve bulanık görme (% 17) dahil olmak üzere SSR dışında oküler bozukluklar meydana gelmiştir.

Hastalar, BALVERSA ile tedaviye başlanmadan önce Amsler grid testi, fundoskopi, görme keskinliği ve eğer mümkünse optik koherans tomografisi (OKT) kullanılarak göz bozuklukları yönünden taranmalıdır. Bunun ardından hastalar Amsler grid testi kullanılarak aylık olarak muayene edilir ve anormal bulgu görülmesi veya görmede herhangi bir anormallik görülmesi halinde Tablo 3'teki kılavuzlar takip edilir.

Göz kuruluğunu önlemek ve tedavi etmek üzere, uyanık olunan saatlerde en az 2 saatte bir uygulanacak şekilde yapay gözyaşı, nemlendirici, kayganlaştırıcı göz jelleri veya merhemleri kullanılır. Tedaviyle ilişkili şiddetli göz kuruluğu halinde, değerlendirme için hasta bir göz uzmanına (optometrist veya oftalmolog) sevk edilmelidir.

Santral seröz retinopatinin (SSR) tanı ve tedavisinde yardımcı olacak eğitim materyalleri, üretici aracılığıyla sağlık çalışanları için temin edilebilir.

İzlem ve Laboratuvar Testleri

Serum fosfat

BALVERSA tedavisine başlandıktan sonraki 14 ila 21 gün içinde fosfat konsantrasyonları değerlendirilmeli ve sonrasında aylık olarak izlenmelidir. BALVERSA ile tedavi edilen hastalarda fosfat konsantrasyonları yükselirse, Tablo 2'deki doz değişikliği kılavuzları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2.).

Oküler takip

Hastalar, BALVERSA ile tedaviye başlanmadan önce Amsler grid testi, fundoskopi, görme keskinliği ve eğer mümkünse OKT kullanılarak göz bozuklukları yönünden taranmalıdır. Bunun ardından hastalar Amsler grid testi kullanılarak aylık olarak muayene edilir. Anormal bulgu

görülmesi veya görmede herhangi bir anormallik olması halinde Tablo 3'teki kılavuzlar takip edilir. Hastalara, hekim ziyaretleri arasında görme bozukluklarını tespit edebilmeleri için Amsler grid testini kendi kendilerine uygulamaları için yönergeler verilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Erdafitinib, insanlarda öncelikli olarak CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından O-demetile majör metabolitine metabolize olur. Erdafitinibin toplam klirensine CYP2C9 ve CYP3A4'ün katkısının sırasıyla % 39 ve % 20 olduğu tahmin edilmektedir. Değişmemiş haldeki erdafitinib, plazmadaki ilaçla ilişkili majör kısımdır ve dolaşımda metabolit yoktur.

CYP2C9 veya CYP3A4 inhibitörleri

Orta düzeyde etkili CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının erdafitinibin kararlı durum maruziyetini arttıracakı öngörülmektedir. BALVERSA'nın orta düzeyde etkili CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

CYP2C9 veya CYP3A4 indükleyiciler

CYP2C9 veya CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanılmasının erdafitinib farmakokinetiği üzerindeki etkileri *in vivo* değerlendirilmemiştir. Güçlü CYP3A4 veya CYP2C9 indükleyicilerinin birlikte uygulanmasının erdafitinibin kararlı durum maruziyetini azaltacakı öngörülmektedir. Güçlü CYP2C9 veya CYP3A4 indükleyicilerinin BALVERSA ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalı ve enzim indükleme potansiyeli olmayan veya minimal düzeyde olan alternatif ajanlar düşünülmelidir.

Asit düşürücü ajanlar

Erdafitinib, 1 ila 7.4 pH aralığında yeterli çözünürlük sergiler. Asit düşürücü ajanların (örn. anti asitler, H₂-antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri) erdafitinibin biyoyararlanımını etkilemesi beklenmez.

Taşıyıcıları etkileyen ilaçlar

Erdafitinib P-gp'nin substratıdır ancak BCRP, OATP1B1 ve OATP1B3'in değildir. P-gp inhibitörlerinin erdafitinib PK'sini klinik olarak anlamlı biçimde etkilemesi beklenmez.

Sevelamer

Sevelamer alan hastalarda erdafitinib farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılık meydana gelmemiştir (kalsiyum dışı, fosfat temizleyici).

İlaç metabolize edici enzimler

Erdafitinib *in vitro* ortamda CYP3A4'ün zamana bağlı bir inhibitörü ve indükleyicisidir. Erdafitinibin duyarlı bir CYP3A4 substratı üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Erdafitinib, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda diğer majör CYP izoenzimlerinin bir inhibitörü değildir.

İlaç taşıyıcıları

Erdafitinib *in vitro* ortamda OCT2 ve P-Glikoprotein (P-gp) bir inhibitörüdür. Erdafitinib, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, MATE1 veya MATE-2K'yi inhibe etmez.

Tablo 5'de listelenen ilaçlarda ilaç etkileşim çalışmaları veya etkileşimin beklenen şiddeti ve ciddiyeti nedeniyle potansiyel etkileşimler baz alınmıştır.

Tablo 5 - Gösterilmiş veya Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç İsmi	Kanıt Kaynağı	Etki	Klinik açıklama
Aşağıdakiler gibi orta düzeyde etkili CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerin erdafitinib üzerindeki etkisi:			
Flukonazol (orta düzeyde etkili CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü)	CT	↑ erdafitinib maruziyeti • C_{maks} için ortalama oran (% 90 GA) % 121'dir (99,9, 147) • EAA_{∞} için ortalama oran (% 90 GA) %148'dir (120, 182) İlaçla ilişkili toksisitede artışa neden olabilir.	Güçlü CYP2C9 veya CYP3A4 inhibitörlerinin BALVERSA ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Orta düzeyde etkili bir CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörüyle birlikte uygulanmasından kaçınılamıyorsa, advers reaksiyonlar yakından izlenmeli, Tablo 4'te önerilen biçimde BALVERSA dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2.).
İtrakonazol (güçlü CYP3A4 inhibitörü ve P-gp inhibitörü)	CT	↑ erdafitinib maruziyeti • C_{maks} için ortalama oran (% 90 GA) % 105'tir (86,7, 127) • EAA_{∞} için ortalama oran (% 90 GA) % 134'tür (109, 164) İlaçla ilişkili toksisitede artışa neden olabilir.	Orta düzeyde etkili CYP2C9 veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri kesilirse, ilaçla ilişkili toksisite olmaması halinde BALVERSA dozu ayarlanabilir.
Aşağıdakiler gibi CYP2C9 veya CYP3A4 indükleyicilerin erdafitinib üzerindeki etkisi:			
Rifampin (güçlü CYP3A4 indükleyicisi ve orta dereceli CYP2C9 indükleyicisi)	T	↓ erdafitinib maruziyeti Aktivitede azalmaya neden olabilir.	Birlikte uygulanmasından kaçınılmalı ve enzim indükleme potansiyeli olmayan veya minimal düzeyde olan alternatif ajanlar düşünülmelidir. BALVERSA orta dereceli bir CYP2C9 veya CYP3A4 indükleyici ile birlikte uygulanacaksa, advers reaksiyonlar ve serum fosfatın klinik izlemi ışığında doz dikkatli bir şekilde 9 mg'ye çıkarılabilir. İndükleyici kesilirse, BALVERSA dozu tolere edilen şekilde ayarlanabilir.
Erdafitinibin aşağıdaki gibi CYP3A4 substratları üzerindeki etkisi:			
Alprazolam, Siklosporin, Dihidroergotamin	T	CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonu değişebilir.	BALVERSA ile dar terapötik indeksi olan duyarlı CYP3A4 substratlarının birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
Erdafitinibin aşağıdaki gibi OCT2 substratları üzerindeki etkisi:			

Metformin	T	OCT2 substratının plazma konsantrasyonu değişebilir.	OCT2 substratı olmayan alternatif tedaviler düşünülmelidir.
Erdafitinibin aşağıdakiler gibi P-Glikoprotein (P-gp) substratları üzerindeki etkisi:			
Digoksin	T	P-gp substratlarının sistemik maruziyeti artabilir.	Oral dar terapötik indeksi P-gp substratları, etkileşim potansiyelini minimuma indirmek için, erdafitinibden en az 6 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Açıklama: CT= Klinik Çalışma; T=Teorik (simülasyon)

BALVERSA aç veya tok karnına uygulanabilir.

İlaç-bitkisel ilaç etkileşimleri araştırılmamıştır.

Sarı kantaron güçlü bir CYP3A indükleyicisi olduğu için eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Laboratuvar testleriyle etkileşimler gösterilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Erdafitinibe ait pediyatrik popülasyonda klinik etkililik ve güvenlilik verisi 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)

BALVERSA gebelikte ve etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalara BALVERSA ile tedavi öncesi ve sırasında ve son dozdan 3 ay sonrasına kadar yüksek düzeyde etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. Erkek hastalar etkili bir doğum kontrol yöntemi (örn. kondom) kullanmalı ve BALVERSA ile tedavi sırasında ve son dozdan 3 ay sonrasına kadar sperm bağışlamamalı veya saklamamalıdır.

BALVERSA ile tedaviye başlamadan önce, çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalara yüksek duyarlılıklı tayini olan bir gebelik testi yapılması önerilir.

Gebelik dönemi

BALVERSA gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara yol açabilir.

Erdafitinible ilgili riske ilişkin bilgi veren insan verileri yoktur. Gebe sıçanlarla yapılan bir çalışmada, erdafitinib maternal toksisiteye yol açmazken embriyo-fetal toksik ve teratojeniktir.

Hayvanlarla yapılan çalışmalar ve etki mekanizması doğrultusunda, BALVERSA gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara yol açabilir.

BALVERSA gebelik sırasında kullanılırsa ya da hasta BALVERSA alırken hamile kalırsa, fetüs için potansiyel risk açısından hasta bilgilendirilmeli ve hastanın klinik ve terapötik seçenekleri hastayla tartışılmalıdır. Hastaya BALVERSA tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden 3 ay sonrasına kadar gebe kalırsa veya gebelikten şüphe edilirse, doktoruyla iletişime geçmesi söylenmelidir.

Laktasyon dönemi

Erdafitinibin anne sütüne geçip geçmediğine, BALVERSA'nın anne sütü alan bebeklerdeki etkilerine veya süt üretimine etkilerine ilişkin bilgi yoktur. Anne sütü alan bebeklerde BALVERSA'nın ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlara BALVERSA tedavisi sırasında ve son BALVERSA dozundan sonraki 3 ay boyunca emzirmemeleri tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

BALVERSA'nın fertilite üzerindeki etkilerine dair insan verileri mevcut değildir. Hayvanlarla yapılan çalışmalar ışığında, BALVERSA çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda fertiliteyi bozabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Erdafitinibin araç sürme ve makine kullanma kabiliyeti üzerindeki etkilerini ortaya koyan herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak FGFR inhibitörleriyle ve BALVERSA tedavisiyle santral seröz retinopati veya keratit gibi göz bozuklukları bildirilmiştir. Hastalarda görmelerini etkileyen semptomlar meydana gelirse, etkiler ortadan kaybolana kadar araç sürmemeleri veya makine kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers Reaksiyonların Genel Özeti

BALVERSA'nın güvenliliği, Faz 2 Çalışma BLC2001'de 87 hastada değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda en az bir tedaviyle birlikte ortaya çıkan advers olay bildirilmiştir. En yaygın bildirilen TEAE'ler ($\geq$ % 20) hiperfosfatemi, stomatit, diyare, ağız kuruluğu, iştahsızlık, disguzi, deride kuruluk, yorgunluk, konstipasyon, alopesi, palmar-plantar eritrodistezi sendromu, asteni, mide bulantısı, onkoliz, göz kuruluğu ve anemidir. Hastaların % 41'inde ciddi TEAE'ler meydana gelmiş olup, buna hastaların % 10'unda görülen göz bozuklukları dahildir. 3. Derece TEAE'ler hastaların % 67'sinde bildirilmiştir. En yaygın 3-4. Derece advers reaksiyonlar ($\geq$ % 2) şunlardır: stomatit, tırnak distrofisi, palmar-plantar eritrodistezi sendromu, paronişi, tırnak bozukluğu, keratit, onkoliz ve hiperfosfatemidir.

Hastaların sırasıyla % 68 ve % 53'ünde TEAE'ler nedeniyle doz kesintileri ve doz azaltma bildirilmiştir. En yaygın olarak doz değişikliklerine neden olan TEAE'ler (kesinti veya azaltma) hiperfosfatemi, stomatit, göz bozuklukları ve palmar-plantar eritrodistezi sendromudur.

1 hastada ölümle sonuçlanan akut miyokard enfarktüsü advers olayı meydana gelmiştir.

Klinik Çalışma Advers Reaksiyonları

Klinik çalışmalar çok spesifik koşullarda gerçekleştirildiğinden, klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları, uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir ve bir başka ilaçla yapılan klinik çalışmalardaki oranlarla kıyaslanmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen

advers reaksiyon bilgileri, ilaçla ilişkili advers olayların tespit edilmesinde ve oranların tahmin edilmesinde yararlıdır.

Aşağıda tanımlanan güvenlilik verileri, Çalışma BLC2001’de BALVERSA’ya maruziyeti yansıtmaktadır. Bu, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomlu, tümörlerinde FGFR2 veya FGFR3 gen füzyonları veya FGFR3 gen mutasyonları olan ve 12 aylık neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi dahil olmak üzere daha önceki en az bir basamak kemoterapi sırasında hastalık progresyonu meydana gelmiş 87 hastanın dahil edildiği bir Faz 2 çalışmadır. Hastalar, fosfat konsantrasyonları 1. kür, 14. günde < 5,5 mg/dL olan hastalarda 9 mg’a doz artışı ile, günde bir kez, oral yoldan 8 mg BALVERSA ile tedavi edilmişlerdir. Medyan tedavi süresi 5,3 aydı (aralık: 0-17 ay).

Tablo 6’da Çalışma BLC2001’de günde bir kez 8 mg BALVERSA ile tedavi edilen hastaların $\geq$ % 10’unda bildirilen TEAE’ler verilmiştir.

Sıklıklar; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır. Advers reaksiyonlar, her sıklık grubunda ilgili olduğu yerde azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

Tablo 6: BALVERSA ile Tedavi Edilen Hastaların $\geq$ % 10’unda Bildirilen Tedaviyle Birlikte Ortaya Çıkan Advers Olaylar (Tüm Dereceler)

MedDRA sistem organ sınıfı (SOS)	Günlük 8 mg (n = 87)				
	Advers reaksiyon	Sıklık	Tüm dereceler (%)	Sıklık	Derece 3–4 (%)
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Paronişi	Çok yaygın	15 (% 17)	Yaygın	3 (% 3)
	İdrar yolları enfeksiyonları	Çok yaygın	15 (% 17)	Yaygın	5 (% 6)
	Konjonktivit	Çok yaygın	10 (% 11)	Görülmemektedir	0
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Çok yaygın	17 (% 19)	Yaygın	4 (% 5)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperfosfatemi	Çok yaygın	66 (% 76)	Yaygın	1 (% 1)
	İştahsızlık	Çok yaygın	33 (% 38)	Görülmemektedir	0
	Hiponatremi*	Çok yaygın	10 (% 11)	Çok yaygın	9 (% 10)
	Hipomagneze-mi	Çok yaygın	9 (% 10)	Görülmemektedir	0
Sinir sistemi hastalıkları	Disgüzi	Çok yaygın	32 (% 37)	Yaygın	1 (% 1)
Göz hastalıkları	Göz kuruluğu	Çok yaygın	17 (% 19)	Yaygın	1 (% 1)
	Bulanık görme	Yaygın	15 (% 17)	Görülmemektedir	0
	Gözyaşı salgısında artış	Çok yaygın	9 (% 10)	Görülmemektedir	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Orofaringeal ağrı	Çok yaygın	10 (% 11)	Yaygın	1 (% 1)
Gastrointestinal hastalıklar	Stomatit	Çok yaygın	49 (% 56)	Yaygın	8 (% 9)
	Diyare	Çok yaygın	41 (% 47)	Yaygın	2 (% 2)
	Ağız kuruluğu	Çok yaygın	39 (% 45)	Görülmemektedir	0

	Kabızlık	Çok yaygın	24 (% 28)	Yaygın	1 (% 1)
	Bulantı	Çok yaygın	18 (% 21)	Yaygın	1 (% 1)
	Kusma	Çok yaygın	11 (% 13)	Yaygın	2 (% 2)
	Dispepsi	Çok yaygın	10 (% 11)	Görülmemektedir	0
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deride kuruluk	Çok yaygın	30 (% 34)	Görülmemektedir	0
	Alopesi	Çok yaygın	23 (% 26)	Görülmemektedir	0
	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu	Çok yaygın	23 (% 26)	Yaygın	5 (% 6)
	Onikoliz	Çok yaygın	17 (% 19)	Yaygın	1 (% 1)
	Tırnak distrofisi	Çok yaygın	12 (% 14)	Yaygın	4 (% 5)
	Tırnakta renk değişimi	Çok yaygın	10 (% 11)	Görülmemektedir	0
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Ekstremitelerde ağrı	Çok yaygın	11 (% 13)	Görülmemektedir	0
Böbrek ve idrar hastalıkları	Hematüri	Çok yaygın	10 (% 11)	Yaygın	2 (% 2)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk	Çok yaygın	29 (% 33)	Yaygın	2 (% 2)
	Asteni	Çok yaygın	20 (% 23)	Yaygın	7 (% 8)
	Pireksi	Çok yaygın	12 (% 14)	Görülmemektedir	0
	Periferik ödem	Çok yaygın	9 (% 10)	Yaygın	1 (% 1)
Araştırmalar	Alanin amino-transferaz artışı	Çok yaygın	15 (% 17)	Yaygın	1 (% 1)
	Kilo kaybı	Çok yaygın	14 (% 16)	Görülmemektedir	0
	Kan kreatini artışı	Çok yaygın	10 (% 11)	Görülmemektedir	0

Not: *En az 1 hastada 4. derece advers olay meydana geldiğini gösterir.

BLC2001 ve diğer çalışmalarda BALVERSA uygulaması ile aşağıdaki advers reaksiyonlar (AR) bildirilmiştir.

Santral seröz retinopati (SSR)

Klinik çalışmalarda BALVERSA ile tedavi edilen hastaların % 25'inde SSR advers reaksiyonları bildirilmiştir. SSR'ye koryoretinopati, retina dekolmanı, maküler retinal pigment epiteli dekolmanı, retinal pigment epiteli dekolmanı, retinal ödem, retinopati ve vitreus dekolmanı dahildir (bkz. Bölüm 4.4.).

Tırnak hastalıkları

Hastaların % 56'sında tırnak hastalıkları bildirilmiş olup bunlara onikoliz, paronişi, tırnak distrofisi, tırnakta renk değişimi, onikalji, tırnakta bombeleşme, onikoklasi, tırnak yatağında kanama ve tırnakta rahatsızlık dahildir. Tırnak bozukluğu insidansı, artan maruziyetle birlikte artış göstermiştir. Herhangi bir derece tırnak hastalığına kadar olan medyan süre 63 gündür.

Deri hastalıkları

Hastaların % 52'sinde deri hastalıkları bildirilmiştir ve bunlara deride kuruluk ve palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, prurit, deride fissürler, egzama, hiperkeratoz, deride eksfoliasyon, deri

lezyonları, kseroderma, deri atrofisi, nummular egzama ve deri toksisitesi dahildir. Herhangi bir derecede deri hastalığına kadar olan medyan süresi 37 gündü.

Hiperfosfatemi

BALVERSA ile tedavi edilen hastalarda, fosfat konsantrasyonlarındaki artışlar beklenen bir laboratuvar anormalligidir (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda BALVERSA ile tedavi edilen hastaların % 76'sında advers olay olarak hiperfosfatemi bildirilmiştir. Hiçbir hiperfosfatemi olayı ciddi olay olarak bildirilmemiştir. Herhangi bir derecede hiperfosfatemi olayı için medyan başlangıç süresi 20 gündü. Ortalama fosfat yükselmeleri, BALVERSA tedavisinin başlamasından yaklaşık 6 hafta sonra pik düzeye erişmiş ve yaklaşık 5. ayda 4,5 mg/dL'nin altına düşmüştü.

Daha Az Yaygın Görülen Klinik Çalışma Advers Reaksiyonları

BALVERSA alan hastaların % 10'undan azında bildirilen klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Tırnak bozukluğu, onikalji, prurit, deride fissürler, tırnakta bombeleşme, onikoliz, egzema, hiperkeratoz, deride ekfoliasyon, deri lezyonu

Göz hastalıkları: Konjonktivit, koryoretinopati, retinal pigment epiteli dekolmanı, keratit, retina dekolmanı, retinal ödem, kseroftalmi, retinopati, ülseratif keratit, vitreus dekolmanı

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar: Burunda kuruluk

Genel hastalıklar ve uygulama yeri rahatsızlıkları: Mukozal kuruluk

Anormal Laboratuvar Bulguları: Hematolojik, Klinik Kimya ve Diğer Kantitatif Veriler

Tablo 7'de BLC2001 çalışmasındaki laboratuvar anormallikleri verilmiştir.

Tablo 7: BALVERSA ile tedavi edilen hastaların $\geq$ % 10'unda bildirilen Laboratuvar Anormallikleri

	8 mg (N=86 ^a)	
Laboratuvar Anormalligi	Tüm Dereceler (%)	Derece 3–4 (%)
Hematoloji		
Anemi	35	3
Trombositopeni	19	1
Lökopeni	17	0
Nötropeni	10	2
Kimya		
Hiperfosfatemi ^b	76	1
Kreatinin artışı	52	5
Alanin aminotransferaz artışı	41	1
Alkalen fosfataz artışı	41	1
Hiponatremi	40	16
Hipoalbüminemi	37	0
Aspartat aminotransferaz artışı	30	0
Hipomagnezemi	30	1
Hipofosfatemi	24	9

Hiperkalsemi	22	3
Hiperkalemi	16	0
Hipoglisemi	10	0

^a 87 hastadan birinin laboratuvar testleri yoktur.

^b 3. Derece hiperfosfatemi 9 mg/dl < PO₄ < 10 mg/dl olarak tanımlanmıştır; 4. derece hiperfosfatemi PO₄>10 mg/dl veya 3. derece hipokalsemi ile başlangıç renal fonksiyonunda anlamlı alterasyon olarak tanımlanmıştır.

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 ile doz aşımına ilişkin bilgi yoktur.

BALVERSA doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot mevcut değildir. BALVERSA doz aşımı tedavisi genel destekleyici önlemleri içermelidir.

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 FGFR ailesinin üyeleri olan FGFR 1, 2, 3 ve 4'e bağlanan ve bunları inhibe eden bir oral pan-fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) tirozin kinaz inhibitörüdür. Erdafitinib, FGFR fosforilasyonu ve sinyallemesini inhibe etmiş ve nokta mutasyonlar, amplifikasyonlar ve füzyonlar dahil olmak üzere aktive edilmiş FGFR genetik alterasyonlarını eksprese eden kanser hücre hatlarında hücre canlılığını azaltmıştır. FGFR yolağının aktive ettiği kanser hücre hatlarında % 50 tümör büyümesi inhibisyonu için gereken konsantrasyon (IC₅₀) 0,1 ila 129,2 nM düşük nanomolar aralıktadır.

Erdafitinib, mesane kanseri dahil olmak üzere çoklu tümör tiplerinden türetilen FGFR kaynaklı hücre hatlarında ve ksenograft modellerinde antitümör aktivite sergilemiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Kanserli 187 hasta ile yapılan bir açık etkiletili, doz yükseltme ve doz ekspansiyonu çalışmasındaki Qtc aralığı doğrultusunda, erdafitinibin Qtc aralığı üzerinde büyük bir etkisi yoktur (yani >20 ms).

In vitro, erdafitinibin 183 ng/mL IC₅₀ değeri ile insan potasyum kanal geni (hERG) blokeri olduğu ve 44,7 ng/mL'den başlayarak tavşan ventriküler uç preparatlarında aritmiyi indüklemeye potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, erdafitinib anestezi uygulanmış köpeklerde ve koyalarda tek intravenöz dozdan sonra ve bilinci açık köpeklerde tek oral dozdan sonra QTC aralığını uzatmıştır. Ayrıca bilinci açık köpeklerde idiyoventriküler ritm, ventriküler kaçış ritmi ve kalp hızında düşüş de gözlenmiştir. Hayvanlarda tek doz

uygulamalarının ardından erdafitinib için bağlanmamış C_{maks} değerleri, önerilen maksimum klinik dozda insanlardaki bağlanmamış maruziyetlerden en az 2,4 kat daha yüksektir.

Serum fosfat

Bir popülasyon farmakokinetik/farmakodinamik (Pop PK/PD) modelinde, erdafitinibin FGFR inhibisyonunun bir farmakodinamik biyobelirteci olan serum fosfat konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Tedaviye başlandıktan 14 ve 21 gün sonra değerlendirildiği üzere, 5,5 – 7,0 mg/dL hedef serum fosfat konsantrasyonlarına ulaşmak üzere, önerilen doz aralığında sürekli günlük BALVERSA dozajı uygulaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tablo 9: Kanserli Hastalarda 8 mg QD BALVERSA Uygulamasının Ardından Kararlı Durumda Erdafitinibin Aritmetik Ortalama (SD) Farmakokinetik Parametreleri							
Kısım	C_{max} (µg/mL)	EAA_{tau} (µg.sa/mL)	t_{maks} (sa) ^a	Pik-dip oranı	Vd/F (L)	CL/F (L/sa)	Etkili $t_{1/2}$ (sa)
Erdafitinib	1,4 (0,71)	29 (18)	2,5 (2-6)	1,47 (0,34)	28,8	0,362	58,9

^a Açlık koşullarında t_{maks} için medyan ve aralık

Tek ve günde bir kez tekrarlı dozaj uygulamasının ardından erdafitinib maruziyeti (gözlenen maksimum plazma konsantrasyonu [C_{maks}] ve konsantrasyon eğrisi altındaki alan [EAA]) 0,5 ila 12 mg doz aralığında dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Günde bir kez dozaj uygulamasının ardından, kararlı duruma 2 hafta sonra ulaşılmıştır ve ortalama akümülyasyon oranı tek doza kıyasla 4 katdır.

Emilim:

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

Erdafitinib açlık koşullarında ve yüksek yağ içerikli bir öğünden sonra sağlıklı gönüllülere uygulandığında, C_{maks} ve EAA değerlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler meydana gelmemiştir. T_{maks} 'a ulaşmak için geçen medyan süre yemekle birlikte alındığında yaklaşık 1,5 saat gecikmiştir.

Dağılım:

Kanserli hastalarda erdafitinibin ortalama görünür dağılım hacmi 28,8 L olup, ekstrasvasküler boşluk dışında dağılımın sınırlı olduğunu göstermektedir. Kanserli hastalarda, erdafitinib % 99,76 oranında insan plazma proteinlerine, tercihen α 1-asit glikoprotein AGP'ye bağlanmıştır.

Biyotransformasyon:

Erdafitinibin başlıca eliminasyon yolu metabolizmadır. Erdafitinib, insanlarda öncelikli olarak CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından O-demetile majör metabolitine metabolize olur. CYP2C9 ve CYP3A4'ün erdafitinib toplam klirensine katkısının sırasıyla % 39 ve % 20 olduğu tahmin edilmektedir. Değişmemiş haldeki erdafitinib plazmadaki ilaçla ilişkili majör kısımdır ve dolaşımda metabolit yoktur.

Eliminasyon:

Erdafitinibin ortalama toplam klirensi (CL/F) hastalarda 0,362 L/saattir. Erdafitinibin hastalardaki ortalama etkili yarı ömrü 58,9 saattir.

Radyolojik olarak işaretlenmiş [¹⁴C]-erdafitinibin tek bir oral uygulamasından 16 gün sonrasına kadar, dozun % 69'u dışkıda (% 14-21 değişmemiş erdafitinib olarak) ve % 19'u idrarda (% 13'ü değişmemiş erdafitinib olarak) tespit edilmiştir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Erdafitinib doğrusal farmakokinetik özelliklere sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Yaş (21-88 yaş), cinsiyet, ırk (Hispanik veya Asyalı), kilo (36 ila 132 kg), hafif ila orta şiddetli böbrek işlev bozukluğu veya hafif karaciğer işlev bozukluğu doğrultusunda, erdafitinib farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon (< 18 yaş)

Erdafitinibin farmakokinetiği pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş)

Popülasyon PK analizinde, temel PK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı yaş etkisi (21-88 yaş aralığında) belirgin değildir.

Cinsiyet

Popülasyon PK analizinde, cinsiyet ışığında erdafitinibin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Genetik Polimorfizm

CYP2C9 zayıf metabolize edici

Simülasyon, erdafitinib maruziyetinin CYP2C9 *3/*3 genotipi olan hastalarda artacağını tahmin edildiğini düşündürmektedir. Bu genotipi olduğu bilinen hastalar, advers reaksiyonlarda artış yönünden izlenmelidir.

Böbrek yetmezliği

Popülasyon PK analizine göre, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülerle (eGFR-MDRD [tahmini glomerüler filtrasyon hızı, renal hastalıkta diyet değişikliği] ≥ 90 mL/dak/1,73 m²) ve hafif (eGFR-MDRD 60 ila 89 mL/dak/1,73 m²) ve orta şiddetli böbrek işlev bozukluğu (eGFR-MDRD 30 ila 59 mL/dak/1,73 m²) olan gönüllüler arasında erdafitinib farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin veri yoktur; bu nedenle bu hastalarda BALVERSA dikkatle uygulanmalıdır. Advers reaksiyonlar yakından izlenmeli ve Tablo 4'te önerilen biçimde BALVERSA dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Popülasyon PK analizine göre, hafif ila orta şiddetli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarla (Ulusal Kanseri Enstitüsü kriterlerine göre tanımlanan) normal karaciğer işlevi olan gönüllüler arasında erdafitinib farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Orta ila şiddetli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalara ilişkin veri yoktur ya da olan veriler sınırlıdır; bu nedenle BALVERSA bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Advers reaksiyonlar

yakından izlenmeli ve Tablo 4'te önerilen biçimde BALVERSA dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Irk

Irk/etnik kökenin erdafitinib PK'sine potansiyel etkileri, popülasyon PK analizi kapsamında ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Popülasyon PK analizi veri setinde, erdafitinible tedavi edilen gönüllülerin çoğu beyazdı (Beyaz, Hispanik veya Latin, % 79,4). Hispanikler % 9,9 ve Asyalılar % 10,2'ye karşılık gelmektedir. Irk/etnik köken (Hispanik, Asyalı) ve erdafitinibin PK parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Vücut Ağırlığı

Popülasyon PK analizinde, vücut ağırlığına göre (36 ila 132 kg) erdafitinibin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Genel Toksikoloji

Sıçanlarda ve köpeklerde 3 aya kadar tekrarlı doz oral toksisite çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda (32 mg/kg, aralıklı dozaj programı, 7 gün tedavi/7 gün ara) ve köpeklerde (1,5 mg/kg, 7 gün tedavi/ 7 gün ara) test edilen en yüksek dozlar bağlanmamış EAA karşılaştırmaları ışığında, önerilen maksimum klinik dozun sırasıyla yaklaşık olarak 1,4 ve 1,3 katıdır. Her iki türde de, esas olarak fosfat, FGF-23 ve 1,25 dihidroksivitamin D3'ün yüksek serum konsantrasyonları ile karakterize fosfat homeostazi bozukluğu gözlenmiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde ilaçla ilişkili birincil toksisiteler olarak hiperfosfatemiyeye ilişkili kondroid displazisi/metaplazisi ve yumuşak doku mineralizasyonu gözlenmiştir.

Kondroid displazisi/metaplazisi büyüme plaklarında veya birçok kemikte sinkondrozlarda (sternum, femur) mevcut olup, klinik topallama ve sternum/kuyruk deformasyonlarına neden olmaktadır (sıçanlarda). Kalp, aort ve mide dahil olmak üzere, çoklu organ ve dokularda yumuşak doku mineralizasyonları gözlenmiştir. 32 mg/kg dozunda, bir erkek sıçanın ölümü (7 gün tedavi/7 gün ara ile aralıklı dozaj programı) aort ve miyokardiyal mineralizasyondan kaynaklanmıştır.

Sıçan ve köpeklerde anormal/düzensiz dentin ve sıçanlarda renk değişikliği ve odontoblastlarda dejenerasyon dahil olmak üzere diş anormallikleri gözlenmiştir. Başta kornea epitelinde atrofi (incelme) (sıçanlarda) ve gözyaşı bezi atrofi (sıçanlarda ve köpeklerde) olmak üzere gözle ilişkili bulgular gözlenmiştir. Sıçanlarda veya köpeklerde glandüler dokularda (meme, tükürük bezi ve Harderian bezi) ve epitel yapılarında (dil ve ağız mukozası) ek atrofiler ve tüylerde (piloereksiyon, sert, ince tüyler veya tüylerde lokal dökülmeler) ve tırnaklarda (malformasyon, renk değişikliği veya kırılma) değişiklikler gözlenmiştir.

4 haftalık ilaçsız iyileşme periyodunun sonunda sıçanlarda ve köpeklerde yumuşak doku mineralizasyonları (köpeklerde aort mineralizasyonu dışında), kondroid displazisi ve sıçanlarda meme bezi atrofi kısmen veya tamamen iyileşmiştir. Mekanik bir çalışmada, sıçanlara fosfat temizleyici sevelamerle takviye edilmiş bir diyet verildiğinde, yumuşak doku mineralizasyonları azalmıştır.

Tek dozun ardından modifiye Irwin testiyle nörofonksiyonel bütünlüğün değerlendirmesini içeren 1 aylık bir sıçan oral toksisite çalışmasında, erdafitinib ≥ 8 mg/kg dozunda minimal nörofonksiyonel aberasyonları (kablo testi manevralarında bozulmalar ve vücut tonusunun sarkık

olması) indüklemiştir. 8 mg/kg doz düzeylerinde, erdafitinib C_{maks} önerilen klinik dozda insan maruziyetlerinden daha azdır.

Karsinogenezite

Hayvanlarda erdafitinibin karsinogenik potansiyelinin değerlendirilmesi için uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır.

Genotoksisite

Erdafitinib bakteriyel ters mutasyon (Ames) tayininde mutasyonları indüklememiştir ve *in vitro* mikronükleus veya *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus tayininde genotoksik değildir.

Üreme ve Gelişimsel Toksisite

Fertilite

Erdafitinible hayvanlarda ayrıca fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Ancak 3 aylık tekrarlı doz sıçan toksisite çalışmasında, erdafitinib, önerilen maksimum klinik dozda insanlarda bağlanmamış EAA'nın 7,3 katına yakın maruziyette sıçanlarda dişi üreme organlarında etkiler göstermiştir (korpora luteada nekroz).

Embriyo-fetal toksisite

Erdafitinib maternal toksisite görülmeksizin sıçanlarda teratojenik ve embriyo-fetal açıdan toksiktir. Gebe sıçanlara organojenez periyodu süresince 1, 4 veya 8 mg/kg/gün oral dozlarında erdafitinib uygulanmıştır. 8 mg/kg/gün dozunda maternal toksisite gözlenmemiştir ancak fetal sağkalımda anlamlı azalma ve fetal ağırlıkta düşüş gözlemlenmiştir. ≥ 4 mg/kg/gün dozları bacak/pati defektleri (ektrodaktili, eksik veya şekilsiz uzun kemikler), malforme torasik ve lomber omurlar, büyük kan damarı anormallikleri (yüksek arklı/retroözofageal aort, retroözofageal subklavyan arteri) ve osifikasyon gerilikleri dahil olmak üzere fetal malformasyon ve varyasyonlarda artışla ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda 4 mg/kg/gün ve 8 mg/kg/gün dozlarında, maternal sistemik maruziyet, bağlanmamış EAA'ya bağlı olarak önerilen klinik dozda insan maruziyetlerinden daha düşüktü.

Çalışma Tasarımı ve Çalışma Demografik Verileri

Belirli FGFR Genetik Alterasyonları Olan, Lokal Olarak İlerlemiş veya Metastatik Ürotelyal Karsinom

BLC2001 çalışması, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda BALVERSA'nın etkililiği ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış çok merkezli, açık etiketli bir Faz 2 çalışmadır. Tüm hastalar araştırmanın ölçülebilir hastalık değerlendirmesine göre kaydedilmiştir. Hastaların tümör dokularında aşağıdaki FGFR3 geni mutasyonlarından en az 1'inin olması: R248C, S249C, G370C, Y373C veya aşağıdaki FGFR gen füzyonlarından 1'inin olması: Merkezi laboratuvar tarafından yapılan klinik çalışma tayiniyle belirlenen FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 gereklidir.

Etkililik analizinde, hastalığı önceden en az bir kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren 87 hasta esas alınmıştır. Hastalar günde bir kez 8 mg BALVERSA başlangıç dozu almış ve doz, 14-17. günler arasında ölçülen serum fosfat düzeyleri 5,5 mg/dL hedefinin altında olan hastalarda günde bir kez 9 mg'ye çıkarılmıştır. Bu doz artışı, hastaların % 41'inde gerçekleşmiştir. BALVERSA hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar uygulanmıştır.

Temel hasta demografik verilerinin ve başlangıç hastalık özelliklerinin özeti aşağıda Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Temel Demografik Veriler ve Başlangıç Hastalık Özellikleri: BLC2001’de 8 mg günlük rejimde kemo-relaps/refrakter ürotelyal karsinomlu hastalar	
BALVERSA	
N	87
Yaş (yıl)	
Ortalama	65
Medyan (aralık)	67 (36, 87)
< 65	34 (% 39,1)
>= 65	53 (% 60,9)
Cinsiyet	
Kadın	18 (% 20,7)
Erkek	69 (% 79,3)
İrk	
Beyaz	64 (% 73,6)
Beyaz ırk dışı	7 (% 8,0)
Bilinmiyor/bildirilmemiş	16 (% 18,4)
ECOG Performans Durumu Skoru	
0	44 (% 50,6)
1	36 (% 41,4)
2	7 (% 8,0)
Hemoglobin Düzeyi	
< 10 g/dL	14 (% 16,1)
>= 10 g/dL	73 (% 83,9)
Kreatinin klirensi (mL/dak)	
< 60	41 (% 47,1)
>= 60	46 (% 52,9)
Primer Tümör Bölgesi	
Üst idrar yolları (renal pelvis, üreter)	22 (% 25,3)
Alt idrar yolları (mesane, üretra, prostatik üretra)	65 (% 74,7)
Viseral metastazlar (akciğer, karaciğer ve kemik)	
Mevcut	69 (% 79,3)
Karaciğer	18 (% 20,7)
Akciğer	49 (% 56,3)
Kemik	18 (% 20,7)
Yok	18 (% 20,7)
Daha Önceki Sistemik Tedavi Basamaklarının Sayısı*	
1	44 (% 50,6)
2	29 (% 33,3)
>=3	14 (% 16,0)

Not: * Önceki tedaviler gemsitabin/gemsitabin HCl, sisplatin, karboplatin, anti-PD-(L)1’lerdir.

Çalışma Bulguları

Majör etkililik sonuç ölçütleri, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1 kullanılarak araştırmacı tarafından belirlenen objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresidir (DoR). Ayrıca, etkililik sonuçları bağımsız radyolojik inceleme kurulu (IRRC) tarafından da değerlendirilmiştir.

Medyan yanıt süresi 5,3 ay ve medyan etkililik takip süresi 11,3 aydır.

Bildirilmiş etkililik bulguları aşağıda Tablo 11 ve 12’de özetlenmiştir.

Tablo 11: BLC2001 Çalışması için Etkililik bulguları

Sonlanım noktası	Araştırmacı değerlendirmesi
	N=87
Objektif Yanıt Oranı (ORR) (%) % 95 GA (%)	40,2 (29,9, 50,5)
Tam yanıt (CR) (%)	3,4
Kısmi yanıt (PR) (%)	36,8
Medyan Yanıt Süresi (ay) % 95 GA (ay)	5,6 (4,2, 7,0)

ORR = CR+PR

GA = Güven Aralığı

IRRC değerlendirmesi, hastaların % 2,3’ünde CR’ler dahil olmak üzere % 32,2 ORR ile destekleyicidir (% 95 GA: 22,4, 42,0). IRRC tarafından değerlendirilen DoR’nin 5,4 ay olduğu tespit edilmiştir (% 95 GA: 4,2, 6,9).

Tablo 12: FGFR Genetik Alterasyonuna Göre Etkililik Bulguları

	Araştırması değerlendirmesi
FGFR mutasyonu ^a (N=64) ORR (% 95 GA)	% 48,4 (36,2, 60,7)
FGFR3 füzyon ^b (N=18) ORR (% 95 CI)	% 22,2 (3, 41,4)
FGFR2 füzyon ^c (N=6) ORR (% 95 CI)	0

^a FGFR3-S249C, FGFR3-Y373C, FGFR3-R248C, FGFR3-G370C

^b FGFR3-TACC3_V1, FGFR3-TACC3_V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-CASP7/FGFR3_TACC3_V3

^c FGFR2-CASP7, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7/FGFR3_TACC3_V3

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat (bitkisel kaynaklı)

Mannitol

Meglumin

Mikrokristalin selüloz

Film kaplaması

Gliserol monokaprilokaprat Tip I

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

Kısmen hidrolize polivinil alkol

Sodyum lauril sülfat

Talk

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 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 veya 7 günlük tedarik içerecek şekilde, çocuk kilitli blister ambalajda takdim edilir:

- 4 mg tablet:
 - Her kutuda bir blister olmak üzere 28 tabletlik blister ambalajlar (toplam 28 tablet) [28 günlük, 4 mg günlük doz içeren tedarik]
 - Her kutuda iki blister olmak üzere 56 tabletlik blister ambalajlar (toplam 56 tablet) [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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul
Tel: 0216 538 20 00
Faks: 0216 538 2369

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