

BALVERSA[®]
ERDAFITINIB 3 mg, 4 mg y 5 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral
Industria italiana

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de BALVERSA[®] 3 mg contiene: erdafitinib 3 mg.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry amb II 88A120003 amarillo (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, glicerol monocapril caprato, lauril sulfato de sodio).

Cada comprimido recubierto de BALVERSA[®] 4 mg contiene: erdafitinib 4 mg.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry amb II 88A130001 naranja (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, glicerol monocapril caprato, lauril sulfato de sodio).

Cada comprimido recubierto de BALVERSA[®] 5 mg contiene: erdafitinib 5 mg.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry amb II 88A165000 marrón (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro/óxido ferroso férrico, glicerol monocapril caprato, lauril sulfato de sodio).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Código ATC: L01EN01.

INDICACIONES

BALVERSA[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CUm) con alteraciones genéticas de FGFR3 susceptibles cuya enfermedad ha progresado durante o después de al menos una línea de terapia sistémica previa.

El tratamiento con BALVERSA[®] debe iniciarse después de la confirmación de una alteración genética susceptible a FGFR mediante una prueba validada (Ver “Estudios clínicos”).

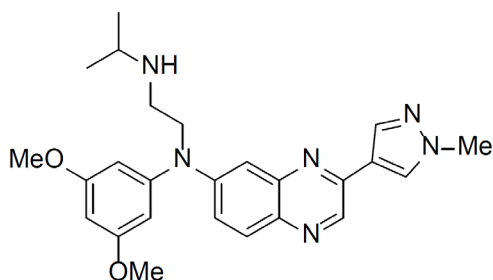
Limitación de uso

BALVERSA[®] no está recomendado para el tratamiento de pacientes que son elegibles para y no han recibido terapia previa con inhibidores de PD-1 o PD-L1 (Ver “Estudios clínicos”).

DESCRIPCIÓN

Erdafitinib, el principio activo de BALVERSA[®], es un inhibidor de quinasa. El nombre químico es N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il) quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina. Erdafitinib es un polvo amarillo. Es prácticamente insoluble, o insoluble a libremente soluble en disolventes orgánicos, y parcialmente soluble a prácticamente insoluble, o insoluble en medio acuoso en una amplia gama de valores de pH. Su fórmula molecular es C₂₅H₃₀N₆O₂ y su peso molecular es 446,56.

La estructura química de erdafitinib es la que se indica a continuación:



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Erdafitinib es un inhibidor de quinasa que se une e inhibe la actividad enzimática de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 en base a datos *in vitro*. Erdafitinib inhibió la fosforilación y señalización de FGFR y disminuyó la viabilidad celular en líneas celulares que expresan alteraciones genéticas de FGFR, incluidas mutaciones puntuales, amplificaciones y fusiones. Erdafitinib demostró actividad antitumoral en líneas celulares que expresan FGFR y modelos de xenoinjerto derivados de tipos de tumores, incluido el cáncer de vejiga.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

En función de la evaluación del intervalo QTc en un estudio abierto de aumento escalonado de la dosis y de expansión de la dosis en 187 pacientes con cáncer, erdafitinib no tuvo un efecto importante (es decir, >20 ms) en el intervalo QTc.

Fosfato sérico

La inhibición de FGFR por BALVERSA[®] aumenta los niveles de fosfato sérico (Ver “Posología y forma de administración – Modificación de dosis por reacciones adversas” e “Interacciones medicamentosas – Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA[®]”).

Farmacocinética

Luego de la administración de BALVERSA[®] 8 mg una vez al día, la media (coeficiente de variación [CV%]) de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva (AUC_{tau}) y la concentración plasmática mínima ($C_{m\acute{i}n}$) de erdafitinib en estado estacionario fueron 1399 ng/mL (51%), 29268 ng·h/mL (60%) y 936 ng/mL (65%), respectivamente.

Luego de una dosis diaria única de BALVERSA[®] y repetida, la exposición a erdafitinib ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC de concentración plasmática respecto del tiempo) aumentó proporcionalmente en todo el rango de dosis de 0,5 mg a 12 mg (0,06 a 1,3 veces la dosis máxima recomendada aprobada). Se alcanzó el estado estacionario después de 2 semanas con una dosis diaria con una media del índice de acumulación fue de 4 veces.

Absorción

El tiempo mediano para alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) fue de 2,5 horas (rango: 2 - 6 horas).

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición de erdafitinib luego de la administración de BALVERSA[®] con alimentos ricos en grasas y altos en calorías (800 calorías a 1000 calorías con aproximadamente un 50% de contenido calórico total proveniente de grasas).

Distribución

El volumen promedio aparente de distribución de erdafitinib fue 29 L.

La unión a proteínas de erdafitinib fue del 99,7% en los pacientes, principalmente a la glicoproteína alfa-1-ácida.

Eliminación

La depuración media aparente total (CL/F) de erdafitinib fue 0,362 L/h.

La vida media efectiva promedio de erdafitinib fue 59 horas.

Metabolismo

Erdafitinib se metaboliza principalmente por CYP2C9 y CYP3A4. El aporte de CYP2C9 y CYP3A4 para el aclaramiento total de erdafitinib se estimó en un 39% y 20%, respectivamente. Erdafitinib sin modificaciones fue la principal fracción relacionada con el medicamento en plasma, no hubo metabolitos circulantes.

Excreción

Luego de una dosis oral única de erdafitinib radiomarcado, aproximadamente el 69% de la dosis se recuperó en las heces (19% sin modificaciones) y el 19% en la orina (13% sin modificaciones).

Poblaciones específicas

No se observaron efectos en la exposición de erdafitinib en función de la edad (21 - 92 años), sexo, raza (blanco, hispanico o asiático), peso corporal (36 - 166 kg), insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), o insuficiencia renal leve a moderada (TFGe 30 a 89 ml/min/1,73 m²). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) y en pacientes con insuficiencia renal grave.

Se desconoce la farmacocinética de erdafitinib en pacientes con insuficiencia renal que requiere diálisis.

Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos

Efectos de otros medicamentos sobre erdafitinib

Inhibidores moderados de CYP2C9:

Los índices promedio de erdafitinib para la C_{máx} y el AUC_{inf} fueron 121% y 148%, respectivamente, cuando se coadministró BALVERSA[®] con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP2C9 y CYP3A4, con respecto a BALVERSA[®] administrado solo.

Inhibidores potentes de CYP3A4:

Los índices promedio de erdafitinib para la C_{máx} y el AUC_{inf} fueron 105% y 134%, respectivamente, cuando BALVERSA[®] se coadministró con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A4 e inhibidor de P-gp) en relación con BALVERSA[®] solo.

Inductores de CYP3A4/2C9:

Los radios medios de erdafitinib para C_{max} y AUC_{inf} fueron del 78% y el 45%, respectivamente, cuando BALVERSA[®] se coadministró con carbamazepina (un inductor potente de CYP3A4 y débil de CYP2C9) en comparación con BALVERSA[®] solo.

Efecto de erdafitinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4:

No se observaron efectos significativos en la exposición a midazolam (un sustrato del CYP3A4) luego de la coadministración con BALVERSA[®].

Sustratos con OCT2:

No se observaron efectos significativos en la exposición a metformina (un sustrato del OCT2) luego de la coadministración con BALVERSA[®].

Estudios in vitro

Sustratos de CYP:

Erdafitinib es un inhibidor dependiente del tiempo y un inductor de CYP3A4. Erdafitinib no es un inhibidor de otras isoenzimas CYP principales en concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores:

Erdafitinib es un sustrato e inhibidor de la P-gp. No se espera que los inhibidores de P-gp afecten la exposición a erdafitinib en una medida clínicamente relevante. Erdafitinib es un inhibidor de OCT2.

Erdafitinib no inhibe BCRP, OATP1B, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, MATE-1 o MATE-2K en concentraciones clínicamente relevantes.

Agentes reductores de ácidos:

Erdafitinib tiene una solubilidad adecuada en todo el rango de pH de 1 a 7,4. No se espera que los agentes reductores de ácidos (incluyendo, antiácidos, antagonistas de H₂, e inhibidores de la bomba de protones) afecten la biodisponibilidad de erdafitinib.

Farmacogenómica

La actividad de CYP2C9 es reducida en personas con variantes genéticas, tales como polimorfismos de CYP2C9*2 y CYP2C9*3. La exposición a erdafitinib fue similar en los sujetos con genotipos CYP2C9*1/*2 y *1/*3 en relación con sujetos con genotipo CYP2C9*1/*1 (tipo natural). No hay datos disponibles en sujetos caracterizados por otros genotipos (por ejemplo, *2/*2, *2/*3, *3/*3). La simulación no señaló diferencias clínicamente significativas en la exposición a erdafitinib en sujetos con genotipos CYP2C9*2/*2 y *2/*3. Se prevé que la exposición a erdafitinib será un 50% superior en los sujetos con el genotipo CYP2C9*3/*3, que se estima que está presente en el 0,4% al 3% de la población entre los diversos grupos étnicos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes

Los pacientes que pueden recibir el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con BALVERSA[®] deben seleccionarse en función de la presencia de alteraciones genéticas susceptibles de FGFR en muestras tumorales según lo detectado en un test validado (Ver “Estudios clínicos, Carcinoma urotelial con alteraciones genéticas susceptibles de FGFR”).

Dosis recomendada y pauta posológica

La dosis inicial recomendada de BALVERSA[®] es de 8 mg (dos comprimidos de 4 mg) por vía oral una vez al día, con un aumento de la dosis a 9 mg (tres comprimidos de 3 mg) una vez al día en función de la tolerabilidad, incluyendo hiperfosfatemia a los 14 a 21 días (Ver “Posología y forma de administración - Modificación de dosis por reacciones adversas”).

Los comprimidos deben tragarse enteros con o sin alimentos. En caso de vómitos en cualquier momento después de tomar BALVERSA[®], la próxima dosis debe tomarse al día siguiente. El tratamiento debe continuar hasta que se presente progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si se omite una dosis de BALVERSA[®], se puede tomar tan pronto como sea posible en el mismo día. El cronograma de dosis diarias habitual de BALVERSA[®] debe reanudarse al día siguiente. No deben tomarse comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida.

Aumento de la dosis en función de los niveles de fosfato en suero

Deben evaluarse los niveles de fosfato séricos 14 a 21 días después de iniciar el tratamiento. Aumentar la dosis de BALVERSA[®] a 9 mg una vez al día si el nivel de fosfato sérico es <5,5 mg/dl y no hay trastornos oculares o reacciones adversas de grado 2 o mayor. Controlar los niveles de fosfato mensualmente por hiperfosfatemia (Ver “Farmacodinamia”).

Modificación de dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de las dosis recomendadas por reacciones adversas se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Cronograma de reducción de dosis de BALVERSA[®]

Dosis	1 ^{ra} reducción de la dosis	2 ^{da} reducción de la dosis	3 ^{ra} reducción de la dosis	4 ^{ta} reducción de la dosis	5 ^{ta} reducción de la dosis
9 mg (tres comprimidos de 3 mg)	8 mg (dos comprimidos de 4 mg)	6 mg (dos comprimidos de 3 mg)	5 mg (un comprimido de 5 mg)	4 mg (un comprimido de 4 mg)	Interrumpir
8 mg (dos comprimidos de 4 mg)	6 mg (dos comprimidos de 3 mg)	5 mg (un comprimido de 5 mg)	4 mg (un comprimido de 4 mg)	Interrumpir	

La tabla 2 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o discontinuación de la dosis de BALVERSA[®] en el manejo de las reacciones adversas específicas.

Tabla 2: Modificación de dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Modificación de la dosis de BALVERSA [®]
Hiperfosfatemia	
En todos los pacientes, restringir la ingesta de fosfatos a 600 - 800 mg diarios.	
< 6,99 mg/dl	Continuar con la dosis actual de BALVERSA [®] .
8,99 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con la dosis actual de BALVERSA[®]. Comience a tomar quelantes de fosfato con alimentos hasta que el nivel de fosfato sea <7 mg/dl. Reducir la dosis si el fosfato sérico permanece ≥ 7 mg/dl durante un período de 2 meses o si es clínicamente necesario.
9-10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Suspender BALVERSA[®] junto con evaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a < 7 mg/dl. Luego, reiniciar BALVERSA[®] al mismo nivel de dosis. Comience a tomar quelantes de fosfato con alimentos hasta que el nivel de fosfato regrese a <7 mg/dl. Reducir la dosis para el fosfato sérico ≥ 9 mg/dl por un período de 1

	mes o si es clínicamente necesario.
>10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender BALVERSA[®] junto con evaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a < 7 mg/dl. Luego, reiniciar BALVERSA[®] al primer nivel de dosis reducido. • Si hay hiperfosfatemia (≥10 mg/dl) durante ≥2 semanas, suspender BALVERSA[®] permanentemente. • Manejo médico de los síntomas según clínicamente relevante.
Fosfato sérico con consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada (por ejemplo, diálisis)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender BALVERSA[®] permanentemente.
Retinopatía serosa central (RSC)	
Cualquiera	<p>Suspender BALVERSA[®] y realizar una evaluación oftalmológica dentro de las 2 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora dentro de 14 días, reiniciar BALVERSA[®] a la dosis actual. • Si no mejora dentro de 14 días, suspender BALVERSA[®] hasta la mejora; una vez que mejora, podría reiniciar al siguiente nivel de dosis más bajo. <p>al momento de reiniciar BALVERSA[®], controlar la recurrencia cada 1 a 2 semanas durante un mes. Si ocurre o no ha mejorado después de 4 semanas de haber suspendido BALVERSA[®], considerar la suspensión permanente.</p>
Otras reacciones adversas^a	
Grado 3	Debe suspenderse BALVERSA [®] hasta que se resuelva a Grado 1 o hasta que alcance el valor inicial, luego debe reanudarse en el nivel de dosis inferior.
Grado 4	Debe interrumpirse en forma permanente.

^aAjuste de la dosis graduada usando los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés, v5.0).

CONTRAINDICACIONES

BALVERSA[®] está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la droga o cualquier ingrediente de la formulación, incluyendo los excipientes o componente del empaque.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos oculares

BALVERSA[®] puede causar trastornos oculares, incluyendo retinopatía serosa central/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RSC/DEPR), que resultan en defectos del campo visual.

En la población de seguridad agrupada (ver “Reacciones adversas”), RSC/DEPR ocurrió en el 22% de los pacientes tratados con BALVERSA[®], con un tiempo mediano hasta la primera aparición de 46 días. En 104 pacientes con RSC, el 40% requirió interrupción de la dosis y el 56% requirió reducción de la dosis; 2,9% de los pacientes tratados con BALVERSA[®] requirieron discontinuación permanente por RSC. De los 24 pacientes que reiniciaron BALVERSA[®] después de la interrupción de la dosis o sin la reducción de la dosis, el 67% tuvieron recurrencia y/o empeoramiento del RSC después del reinicio. RSC estaba en curso en el 41% de los 104 pacientes al momento de la última evaluación.

Ocurrieron síntomas de ojo seco en un 26% de los pacientes tratados con BALVERSA[®]. Todos los pacientes debían recibir tratamiento preventivo para el ojo seco con demulcentes oculares según necesidad.

Deben realizarse exámenes oftalmológicos mensuales durante los primeros 4 meses de tratamiento y luego cada 3 meses, y con urgencia en cualquier momento ante la presencia de síntomas visuales. El examen oftalmológico debe incluir una evaluación de agudeza visual, un examen con lámpara de hendidura, una oftalmoscopia y una tomografía de coherencia óptica.

Suspender o discontinuar permanentemente BALVERSA[®] según la severidad y/o hallazgos en el examen oftalmológico (Ver “Posología y forma de administración – modificación de dosis por reacciones adversas”).

Hiperfosfatemia y mineralización de tejidos blandos

BALVERSA[®] puede provocar una hiperfosfatemia que conduzca a la mineralización de los tejidos blandos, a la calcinosis cutánea, calcifilaxis no urémica y calcificación vascular. Los aumentos en los niveles de fosfato son un efecto farmacodinámico de BALVERSA[®] (Ver “Farmacodinamia”).

En la población de seguridad agrupada (ver “Reacciones adversas”), ocurrió un aumento del fosfato en el 73% de los pacientes tratados con BALVERSA[®]. La mediana del tiempo de aparición del fosfato aumentado fue 16 días (rango: 8 - 421) después de iniciar BALVERSA[®]. El veinte y cuatro por ciento de los pacientes recibió quelantes de fosfato durante el tratamiento con BALVERSA[®]. Calcificación vascular se observó en el 0,2% de los pacientes tratados con BALVERSA[®].

Controlar la hiperfosfatemia durante todo el tratamiento. Restringir la ingesta dietaria de fosfato (600-800 mg diarios) y evitar el uso concomitante de agentes que podrían aumentar los niveles séricos de fosfato.

Si el fosfato sérico es superior a 7,0 mg/dL, considere la posibilidad de añadir un quelante de fosfato oral hasta que el nivel de fosfato sérico vuelva a ser <7,0 mg/dL. Retenga, reduzca la dosis o suspenda permanentemente BALVERSA[®] según la duración y la gravedad de la hiperfosfatemia, de acuerdo con la Tabla 2 (ver “Posología y forma de administración”).

Toxicidad embrio-fetal

En función del mecanismo de acción y de los hallazgos en estudios de reproducción en animales, BALVERSA® puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de toxicidad embrio-fetal, la administración oral de erdafitinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó malformaciones y muerte embrio-fetal en exposiciones maternas que fueron menores a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada en función del área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés). Debe informarse a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Debe informarse a las mujeres en edad fértil que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con BALVERSA® y durante un mes luego de la última dosis. Debe informarse a los hombres con parejas mujeres en edad fértil que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con BALVERSA® y durante un mes luego de la última dosis (Ver “Uso en poblaciones específicas – Embarazo”, “Uso en poblaciones específicas – Mujeres y hombres en edad fértil” y “Propiedades farmacológicas – Mecanismo de acción”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias también se describen en otra parte del prospecto:

- Trastornos oculares (Ver “Advertencias y precauciones – Trastornos oculares”)
- Hiperfosfatemia (Ver “Advertencias y precauciones – Hiperfosfatemia”)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en “Advertencias y precauciones” refleja la exposición a BALVERSA® como agente único en la dosis recomendada (8 a 9 mg por vía oral al día) en 479 pacientes con cáncer urotelial avanzado y alteraciones del FGFR en 42756493BLC3001 (NCT03390504), 42756493BLC2001 (NCT02365597), 42756493BLC2002 (NCT 03473743) y 42756493EDI1001 (NCT01703481). Entre 479 pacientes que recibieron BALVERSA®, la mediana de duración del tratamiento fue de 4,8 meses (rango: 0,1 a 43 meses). En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes (>20%), incluidas anomalías de laboratorio, fueron aumento de fosfato, trastornos de las uñas, estomatitis, diarrea, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de alanina aminotransferasa, disminución de hemoglobina, disminución de sodio, aumento de aspartato aminotransferasa, fatiga, sequedad de boca, piel seca, disminución de fosfato, disminución del apetito, disgeusia, estreñimiento, aumento de calcio, ojo seco, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, aumento de potasio, alopecia y retinopatía serosa central.

BLC3001

La seguridad de BALVERSA® se evaluó en la Cohorte 1 del estudio BLC3001 que incluyó pacientes con carcinoma urotelial metastásico o irreseccable localmente avanzado que tenían

alteraciones genéticas susceptibles de FGFR3 y fueron tratados previamente con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 (Ver “Estudios clínicos, Carcinoma urotelial con alteraciones genéticas EGFR3 susceptibles”). Los pacientes recibieron BALVERSA® (8 mg por vía oral una vez al día con ajuste individualizado a 9 mg) (n=135) o quimioterapia (docetaxel 75 mg/m² una vez cada 3 semanas o vinflunina 320 mg/m² una vez cada 3 semanas) (n= 112). Entre los pacientes que recibieron BALVERSA®, la duración media del tratamiento fue de 4,8 meses (rango: 0,2 a 38 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes que recibieron BALVERSA®. Las reacciones graves en >2% de los pacientes incluyeron infección del tracto urinario (4,4%), hematuria (3,7%), hiponatremia (2,2%) y lesión renal aguda (2,2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4,4% de los pacientes que recibieron BALVERSA®, incluida muerte súbita (1,5%), neumonía (1,5%), insuficiencia renal (0,7%) y paro cardiorrespiratorio (0,7%).

La interrupción permanente de BALVERSA® debido a una reacción adversa ocurrió en el 14% de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la interrupción permanente de BALVERSA® en >2% de los pacientes incluyeron trastornos de las uñas (3%) y trastornos oculares (2,2%).

Las interrupciones de la dosificación de BALVERSA® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 72% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en >4% de los pacientes incluyeron trastornos de las uñas (22%), estomatitis (19%), trastornos oculares (16%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (15%), diarrea (10%), hiperfosfatemia (7%), aumento de aspartato aminotransferasa (6%) y aumento de alanina aminotransferasa (5%).

Se produjeron reducciones de dosis de BALVERSA® debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en >4% de los pacientes incluyeron trastornos de las uñas (27%), estomatitis (19%), trastornos oculares (17%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (12%), diarrea (7%), sequedad boca (4,4%) e hiperfosfatemia (4,4%).

La Tabla 3 presenta las reacciones adversas informadas en ≥15% de los pacientes tratados con BALVERSA® a 8 o 9 mg una vez al día versus quimioterapia.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en ≥15% de los pacientes que recibieron BALVERSA® versus quimioterapia (Estudio BLC3001)

Reacción adversa	BALVERSA® (N=135)		Quimioterapia (N=112)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo				
Alteraciones de las uñas ^a	70	12	5	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	30	10	0,9	0
Piel seca ^a	27	1,5	6	0

Alopecia	25	0,7	24	0
Alteraciones gastrointestinales				
Diarrea ^a	63	3	17	2,7
Estomatitis ^a	56	10	18	1,8
Boca seca	39	0	3,6	0
Constipación	27	0	28	1,8
Alteraciones del sistema nervioso				
Disgeusia ^a	30	0,7	7	0
Alteraciones generales				
Fatiga ^a	29	1,5	42	7
Alteraciones del metabolismo y nutrición				
Apetito disminuido	27	3	21	2,7
Alteraciones oculares				
Ojo seco ^a	25	0,7	3,6	0
Retinopatía serosa central ^a	18	2,2	0	0
Investigaciones				
Peso disminuido	22	2	2,7	0

^a Incluye múltiples términos

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <15% de los pacientes que recibieron BALVERSA[®] incluyeron náuseas (15%), pirexia (15%), epistaxis (13%), vómitos (10%), y artralgia (10%).

La tabla 4 presenta las anormalidades de laboratorio reportada en ≥15% de los pacientes tratados con BALVERSA[®] 8 o 9 mg una vez al día versus quimioterapia.

Table 2: Anormalidades de laboratorio seleccionadas reportadas en ≥15% de los pacientes que recibieron BALVERSA[®] versus quimioterapia; Cohorte 1 análisis de seguridad (Estudio BLC3001)

Anormalidades de laboratorio	BALVERSA [®] (N=135 ¹)		Quimioterapia (N=112 ²)	
	Todos los grados ³ (%)	Grados 3-4 ³ (%)	Todos los grados ³ (%)	Grados 3-4 ³ (%)
Química				
Fosfato aumentado	76	5	0	0
Fosfatasa alcalina aumentada	54	4,7	29	1
Alanina aminotransferasa aumentada	46	3,8	15	1
Aspartato aminotransferasa aumentada	44	3,1	13	0
Sodio disminuido	44	16	25	6
Creatinina aumentada	43	1,5	17	0
Fosfato disminuido	34	8	25	3,6
Calcio aumentado	27	8	9	0
Potasio aumentado	24	0	21	0
Hematología				
Hemoglobina disminuida	50	12	57	12

Recuento plaquetario disminuido	17	1,5	18	1
Recuento de neutrófilos disminuido	16	0,8	40	26

¹ El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 52 a 131 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor postratamiento.

² El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 11 a 102 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor postratamiento.

³ Gravedad clasificada según NCI CTCAE v4.03.

BLC2001

Se evaluó la seguridad de BALVERSA[®] en el estudio BLC2001 que incluyó 87 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con alteraciones genéticas susceptibles de FGFR3 y otras FGFR, y que progresó durante o después de al menos una línea de quimioterapia previa, inclusive dentro de los 12 meses de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (Ver “Estudios clínicos – Carcinoma urotelial con alteraciones genéticas susceptibles de FGFR”). Los pacientes fueron tratados con BALVERSA[®] en dosis de 8 mg por vía oral una vez al día, con un aumento de la dosis a 9 mg en pacientes con niveles de fosfato <5,5 mg/dl en el Día 14 del Ciclo 1. La mediana de la duración del tratamiento fue 5,3 meses (rango: 0 a 17 meses).

Reacciones adversas graves ocurrieron en el 41% de los pacientes. La reacción adversa grave más frecuente (>3%) fueron retinopatía serosa central (4,6%), infección del tracto urinario (3,4%), y deterioro de la salud física general (3,4%).

Las reacciones adversas mortales ocurrieron en el 8% de los pacientes, incluyendo infarto agudo de miocardio (1,1%).

La interrupción permanente de BALVERSA[®] debido a una reacción adversa se produjo en un 21% de los pacientes. Las razones más frecuentes ($\geq 2\%$) de discontinuación permanente incluyeron retinopatía serosa central (4,6%), deterioro de la salud física general (3,4%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (2,3%), falla renal aguda (2,3%), y fatiga (2,3%).

Se produjeron interrupciones de BALVERSA[®] de dosis en un 68% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que requirieron interrupción de la dosis incluyeron hiperfosfatemia (24%), estomatitis (17%), trastornos ungueales (16%), retinopatía serosa central (9%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (8%), y fatiga (8%).

Hubo reducciones de dosis de BALVERSA[®] en un 53% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) de reducciones de dosis incluyeron trastornos ungueales (21%), estomatitis (15%), retinopatía serosa central (14%), hiperfosfatemia (7%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (7%), fatiga (6%), y visión borrosa (6%).

La Tabla 5 presenta reacciones adversas reportadas en $\geq 15\%$ de los pacientes tratados con BALVERSA[®] en dosis de 8 o 9 mg una vez al día.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ (de cualquier grado) o $\geq 5\%$ (de grado 3-4) de los pacientes

Reacción adversa	BALVERSA® 8 mg diarios (N=87)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Estomatitis ^a	62	11
Diarrea ^a	48	4,6
Boca seca	45	0
Estreñimiento	28	1,1
Náuseas	21	1,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alteraciones de las uñas ^a	62	14
Piel seca ^a	37	0
Alopecia	26	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	26	6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga ^{a,b}	54	8
Disminución de peso	16	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Apetito disminuido	38	0
Trastornos del sistema nervioso		
Disgeusia ^a	38	1,1
Trastornos oculares		
Ojo seco ^a	29	1,1
retinopatía serosa central ^a	28	4,6
Visión borrosa	17	0
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	17	6

^a Incluye múltiples términos

^b Incluye reacciones adversas mortales

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <15% de los pacientes que recibieron BALVERSA® incluyeron pirexia (14%), dolor extremo (13%), vómitos (13%), y edema periférico (10%).

La tabla 6 presenta alteraciones en los resultados de laboratorio reportadas en ≥15% de los pacientes tratados con BALVERSA® 8 o 9 mg una vez al día.

Tabla 6: Alteraciones en los resultados de laboratorio informadas en ≥15% de los pacientes

Alteraciones en los resultados de laboratorio	BALVERSA® 8 mg diarios (N=87 ¹)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
Química		
Fosfato aumentado	76	1,2
Creatinina aumentada	52	4,7
Alanina aminotransferasa aumentada	41	1,2
Fosfatasa alcalina aumentada	41	1,2
Sodio disminuido	40	16
Magnesio disminuido	31	1,2

Aspartato aminotransferasa aumentada	30	0
Fosfato disminuido	24	9
Calcio aumentado	22	3,5
Hematología		
Hemoglobina disminuida	35	3
Plaquetas disminuidas	19	1
Leucocitos disminuidos	17	0
Neutrófilos disminuidos	10	2

¹ el denominador usado para calcular el radio varió de 83 a 86 según el número de pacientes con el valor basal y al menos un valor posterior al tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA[®]

La Tabla 7 resume las interacciones medicamentosas que afectan la exposición de BALVERSA[®] o el nivel de fosfato sérico y su manejo clínico.

Tabla 7: Interacciones medicamentosas que afectan a BALVERSA[®]

Inhibidores moderados de CYP2C9 o inhibidores potentes CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de BALVERSA[®] con inhibidores moderados de CYP2C9 o inhibidores potentes de CYP3A4 aumenta las concentraciones plasmáticas de erdafitinib (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). El aumento de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar un aumento de la toxicidad relacionada con el medicamento (Ver “Advertencias y precauciones”).
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> Considerar terapias alternativas que no sean inhibidores moderados de CYP2C9 o inhibidores potentes de CYP3A4 durante el tratamiento con BALVERSA[®]. Si la coadministración de un inhibidor moderado de CYP2C9 o inhibidor potente CYP3A4 es inevitable, debe llevarse un cuidadoso control de las reacciones adversas y deben considerarse modificaciones de la dosis en consecuencia (Ver “Posología y forma de administración – modificación de dosis por reacciones adversas”). Si se discontinúa el tratamiento con el inhibidor moderado de CYP2C9 o un inhibidor potente de CYP3A4, reiniciar la dosis BALVERSA[®] antes de la modificación de la dosis ante la ausencia de toxicidad relacionada con el medicamento.
Inductores potentes de CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La administración simultánea de BALVERSA[®] con inductores potentes de CYP3A4 redujo las concentraciones plasmáticas de erdafitinib (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). La disminución de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar una disminución de la actividad.
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> Debe evitarse la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con BALVERSA[®].

Inductores moderados de CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de BALVERSA® con inductores moderados de CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de erdafitinib (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). La disminución de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar una disminución de la actividad.
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> Si debe coadministrarse un inductor moderado de CYP3A4 al inicio del tratamiento con BALVERSA®, debe administrarse la dosis de BALVERSA® 9 mg diaria. Cuando se interrumpe el tratamiento con un inductor moderado de CYP3A4, continuar con la administración de BALVERSA® en la misma dosis, ante la ausencia de toxicidad relacionada con el medicamento.
Agentes que modifican el nivel de fosfato sérico	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de BALVERSA® con otros agentes que modifican el nivel de fosfato en suero puede aumentar o disminuir los niveles de fosfato en suero (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacodinamia”). Los cambios en los niveles de fosfato sérico, debido a agentes que modifican el nivel de fosfato sérico (que no sean erdafitinib) pueden interferir en los niveles de fosfato sérico necesarios para la determinación del aumento de la dosis inicial en función de los niveles de fosfato sérico (Ver “Posología y forma de administración – Modificación de dosis por reacciones adversas”).
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> Evitar la coadministración de agentes que modifican el nivel de fosfato sérico con BALVERSA® antes del período de aumento de la dosis inicial en función de los niveles de fosfato sérico (días 14 a 21) (Ver “Posología y forma de administración – Modificación de dosis por reacciones adversas”).

Efecto de BALVERSA® sobre otros medicamentos

La Tabla 8 resume el efecto de BALVERSA® en otros medicamentos y su manejo clínico.

Tabla 8: Interacciones medicamentosas de BALVERSA® que afectan a otros medicamentos

Sustratos de glucoproteína P (P-gp)	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de BALVERSA® con sustratos de P-gp puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de P-gp (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). El aumento de las concentraciones plasmáticas de sustratos de P-gp puede provocar un aumento de la toxicidad de los sustratos de P-gp.
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> Si la coadministración de BALVERSA® con sustratos de P-gp es inevitable, separe la administración de BALVERSA® por al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

En función del mecanismo de acción y de los hallazgos en estudios de reproducción en animales, BALVERSA® puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (Ver “Propiedades farmacológicas – Mecanismo de acción”). No hay datos disponibles sobre el uso de BALVERSA® en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado a la droga. La administración oral de erdafitinib a ratas preñadas durante la organogénesis causó malformaciones y muerte embrio-fetal en exposiciones maternas que fueron menores a las exposiciones humanas a la dosis humana máxima recomendada en función del AUC (Ver “Datos”). Informar a mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo basal estimado de presentar defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo basal de presentar defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., se estima que el riesgo de fondo de los principales defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad embrio-fetal, erdafitinib se administró por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día (en exposiciones maternas totales $< 0,1\%$ del total de las exposiciones humanas a la dosis humana máxima recomendada en función del AUC) produjo muerte embrio-fetal, malformaciones de vasos sanguíneos principales y otras anomalías vasculares, malformaciones de las extremidades (ectrodactilia, huesos largos ausentes o deformes), aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas en varios huesos (vértebras, esternones, costillas) y disminución del peso fetal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de erdafitinib en la leche materna humana o sobre los efectos de erdafitinib en el lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias de erdafitinib en lactantes, debe informarse a las mujeres lactantes que no deben amamantar durante el tratamiento con BALVERSA[®] y durante un mes luego de haber recibido la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

BALVERSA[®] puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo”).

Pruebas de embarazo

Verificar si hay embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BALVERSA[®].

Anticoncepción

Mujeres

Recomiende a mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con BALVERSA[®] y durante un mes después de la última dosis.

Hombres

Recomiende a hombres con parejas mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con BALVERSA[®] y durante un mes después de la última dosis.

Esterilidad

Mujeres

En función de los hallazgos de estudios con animales, BALVERSA[®] puede perjudicar la fertilidad de mujeres en edad fértil (Ver “Toxicología preclínica – Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad”).

Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y eficacia de BALVERSA[®] en pacientes pediátricos.

En estudios de toxicología de 4 y 13 semanas de dosis repetidas en ratas y perros, se observaron toxicidades en huesos y dientes a una exposición menor a la exposición humana (AUC) en la máxima dosis humana recomendada. Se reportaron displasia/metaplasia condroide en varios huesos en ambas especies, y las anomalías dentales incluyeron dentición anormal/irregular en ratas y perros y decoloración y degeneración de odontoblastos en ratas.

Uso geriátrico

De los 479 pacientes tratados con BALVERSA® en los estudios clínicos el 40% de los pacientes tenían menos de 65 años de edad, el 40% de los pacientes tenían 65 a 74 años de edad, y el 20% tenían 75 años de edad o más.

Los pacientes de 65 años de edad y mayores tratados con BALVERSA® experimentaron una mayor incidencia de reacciones adversas que requirieron discontinuación del tratamiento que los pacientes más jóvenes. En los ensayos clínicos, la incidencia de discontinuación del tratamiento de BALVERSA® debido a reacciones adversas fue 10% en los pacientes más jóvenes a 65 años, 20% en los pacientes de 65-74 años de edad, y 35% en los pacientes de 75 años o mayores.

No se observó diferencia en eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes (Ver “Estudios clínicos”).

Metabolizadores lentos de CYP2C9

Genotipo CYP2C9*3/*3: Se previó que las concentraciones plasmáticas de erdafitinib serían más elevadas en pacientes con el genotipo CYP2C9*3/*3. Controlar si aumentan las reacciones adversas en pacientes que se sabe o se tiene la sospecha de que tienen el genotipo CYP2C9*3/*3 (Ver “Farmacogenómica”).

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con erdafitinib.

Erdafitinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue clastogénico en un ensayo *in vitro* de micronúcleos o en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con erdafitinib. En un estudio de toxicidad de 3 meses con dosis repetidas, erdafitinib mostró efectos en los órganos reproductivos femeninos (necrosis de los cuerpos lúteos ováricos) en ratas a una exposición menor a la exposición humana (AUC) en la dosis humana máxima recomendada.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Carcinoma urotelial con alteraciones genéticas susceptibles de FGFR

La eficacia de BALVERSA® se evaluó en el Estudio BLC3001 (NCT03390504), Cohorte 1, un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que 266 pacientes con cáncer urotelial avanzado que tenían alteraciones seleccionadas del FGFR3 fueron aleatorizados 1:1 para recibir BALVERSA® (8 mg con titulación hasta 9 mg) versus quimioterapia (docetaxel 75 mg/m² una vez

cada 3 semanas o vinflunina 320 mg/m² una vez cada 3 semanas) hasta toxicidad o progresión inaceptables. La aleatorización se estratificó por región (América del Norte versus Europa versus resto del mundo), estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 o 1 versus 2) y metástasis viscerales u óseas (sí versus no). Todos los pacientes debían haber tenido progresión de la enfermedad después de 1 o 2 tratamientos previos, al menos 1 de los cuales incluía un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Las alteraciones genéticas de FGFR3 se identificaron a partir de tejido tumoral en un laboratorio central mediante el kit de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) QIAGEN theascreen® FGFR RGQ RT en el 75% de los pacientes, mientras que el resto (25%) se identificaron mediante secuenciación local de ensayos de próxima generación (NGS).

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia general (SG), la supervivencia libre de progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva general (ORR) evaluada por el investigador mediante RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) Versión 1.1.

La mediana de edad fue 67 años (rango: 32 a 86 años) y el 71% eran hombres; 54% eran blancos, 29% asiáticos, 0,4% negros, 0,4% de múltiples razas, 16% no reportados; el 2% eran hispanos/latinos; y el estado funcional ECOG inicial fue 0 (43%), 1 (48%) o 2 (9%). El 81% de los pacientes tenía mutaciones en FGFR3, el 17% tenía fusiones y el 2% tenía tanto mutaciones como fusiones. El 95% de los pacientes tenían carcinoma de células de transición (CCT) puro y el 5% tenían CCT con otras variantes histológicas. La ubicación del tumor primario fue el tracto superior en el 33% de los sujetos y el tracto inferior en el 67%; El 74% de los pacientes tenía metástasis viscerales u óseas. El 88% de los pacientes recibieron previamente quimioterapia que contenía platino. La terapia con inhibidores de PD-1 o PD-L1 se recibió solo en el entorno neoadyuvante o adyuvante en el 7% de los pacientes.

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en la SG, la SLP y la TRO con BALVERSA® en comparación con la quimioterapia.

La Tabla 9 y las Figuras 1 y 2 resumen los resultados de eficacia para la cohorte 1 de BLC3001.

Table 3: Resultados de eficacia para el estudio BLC3001 Cohorte 1

	BALVERSA® N=136	Quimioterapia N=130
Sobrevida general (SG)		
Número de eventos (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana ^a , meses (95% CI)	12,1 (10,3; 16,4)	7,8 (6,5; 11,1)
Cociente de riesgo ^b (95% CI)	0,64 (0,47; 0,88)	
valor-p ^c	0,0050	
Sobrevida libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana ^a , meses (95% CI)	5,6 (4,4; 5,7)	2,7 (1,8; 3,7)
Cociente de riesgo ^b (95% CI)	0,58 (0,44; 0,78)	
valor-p ^c	0,0002	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)		

ORR (95% CI)	35,3% (27,3, 43,9)	8,5% (4,3; 14,6)
valor-p ^d	<0,001	
Respuesta completa, RC (%)	5,1%	0,8%
Respuesta parcial, RP (%)	30,1%	7,7%

Todos los valores-p informados son bilaterales y se comparan con 0,019 del alfa asignado para el análisis intermedio.

^a Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

^b Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado

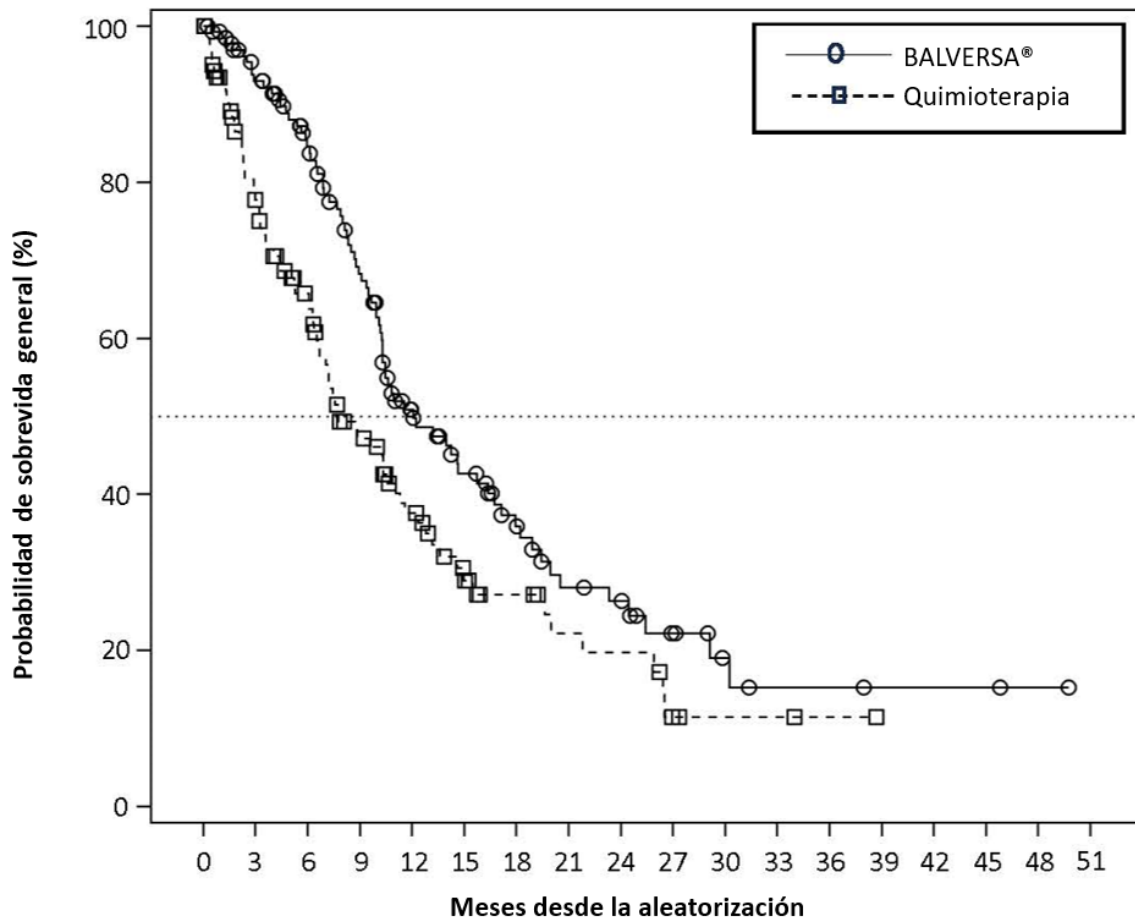
^c Basado en una prueba de rango logarítmico no estratificada

^d El valor-p se estima utilizando la prueba Cochran-Haenszel (CMH) con el estado funcional ECOG (0 o 1 frente a 2) como factor de estratificación.

ORR = respuesta objetiva confirmada (CR + PR)

IC = Intervalo de confianza

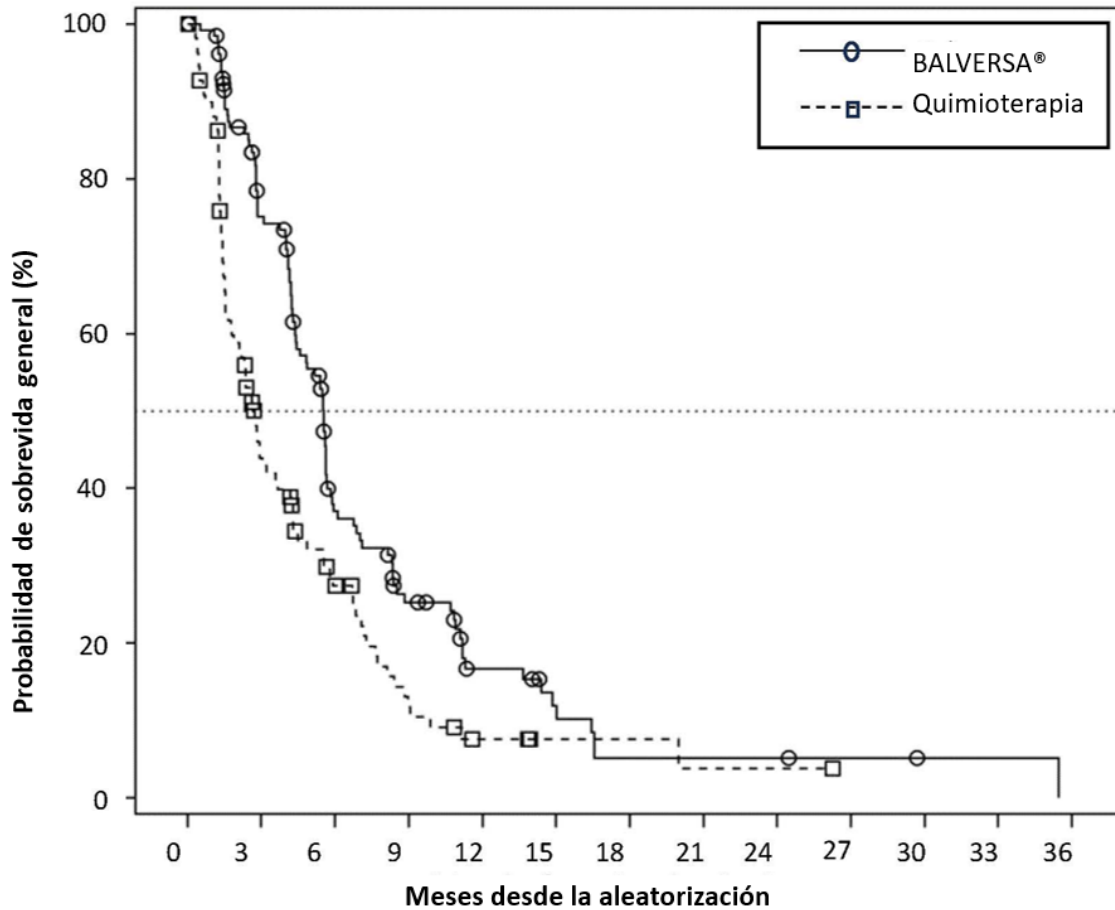
Figura 1: Curva Kaplan-Meier de supervivencia general (estudio BLC3001 cohorte 1)



Sujetos en riesgo

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

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (Estudio BLC3001 cohorte 1)



Sujetos en riesgo

Erdafitinib	136	90	39	24	12	7	3	3	3	2	1	1	0
Quimioterapia	130	43	23	9	4	2	2	1	1	0	0	0	0

Estudio BLC3001 Cohorte 2

El estudio BLC3001 (NCT03390504) cohorte 2 fue un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado en 351 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con alteraciones seleccionadas del FGFR3 que recibieron 1 línea previa de terapia sistémica y ningún inhibidor previo de PD-1 o PD-L1. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir BALVERSA® (8 mg con titulación hasta 9 mg) o pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas. El estudio no cumplió con su principal medida de resultado de eficacia para la superioridad de la SG en el análisis final preespecificado. El índice de riesgo (HR) de SG fue de 1,18 (IC del 95 %: 0,92, 1,51; p=0,18), mediana de 10,9 (IC del 95 %: 9,2, 12,6) meses para BALVERSA versus 11,1 (IC del 95 %: 9,7, 13,6) meses para pembrolizumab (ver “Indicaciones”).

Estudio BLC2001

El estudio BLC2001 (NCT02365597) fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo para evaluar la eficacia y la seguridad de BALVERSA® en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CUM). Se determinó el estado de la mutación del FGFR para la selección e inscripción de pacientes mediante un análisis de ensayo clínico (CTA). La población de eficacia está compuesta de una cohorte de ochenta y siete pacientes que se inscribieron en este estudio con una enfermedad que había progresado en o después de por lo menos un tratamiento previo con quimioterapia y que presentaron al menos 1 de las siguientes alteraciones genéticas: mutaciones genéticas de FGFR3 (R248C, S249C, G370C, Y373C) o fusiones genéticas de FGFR (FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7), como lo determinó el CTA realizado en el laboratorio central. Se analizaron muestras tumorales de 69 pacientes en forma retrospectiva a través del kit QIAGEN *therascreen*® FGFR RGQ RT-PCR, que es el método aprobado por la FDA para la selección de pacientes con CUM para BALVERSA®.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de BALVERSA® en dosis de 8 mg una vez al día con un aumento de dosis a 9 mg una vez al día en pacientes cuyos niveles de fosfato sérico estaban por debajo de la meta de 5,5 mg/dl entre los días 14 y 17; se produjo un aumento de dosis en un 41% de los pacientes. BALVERSA® se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las principales medidas de valoración de la eficacia fueron la ORR y la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés), conforme lo determinado por el Comité Independiente de Revisión Ciega (BIRC, por sus siglas en inglés) según RECIST v1.1.

La edad mediana fue 67 años (rango de 36 a 87 años), un 79% fueron del sexo masculino y 74% fueron caucásicos. La mayoría de los pacientes (92%) tenía un estado funcional de 0 o 1 según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). El sesenta y seis por ciento de los pacientes tenía metástasis viscerales. Ochenta y cuatro pacientes (97%) recibieron previamente al menos una dosis de cisplatino o carboplatino. El cincuenta y seis por ciento de los pacientes sólo recibió regímenes anteriores basados en cisplatino, el 29% sólo recibió regímenes basados en carboplatino, y el 10% recibió regímenes basados en cisplatino y carboplatino. Tres pacientes (3%) presentaron progresión de la enfermedad luego del tratamiento previo neoadyuvante o adyuvante con platino solamente. El 24% de los pacientes habían recibido terapia previa anti PD-L1/PD-1.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10 y en la Tabla 11. La ORR fue del 32,2%. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento había pacientes que no habían respondido a la terapia anti PD-L1/PD-1.

Tabla 10: Resultados de eficacia

Criterio de valoración	Evaluación de BIRC ^a
	N=87
ORR (IC del 95%)	32,2% (22,4; 42,0)
Respuesta completa (RC)	2,3%
Respuesta parcial (RP)	29,9%
Mediana de DoR en meses (IC del 95%)	5,4 (4,2; 6,9)

^a BIRC: Comité Independiente de Revisión Ciega

ORR = RC + RP

IC = intervalo de confianza

Tabla 11: Resultados de eficacia por alteración genética de FGFR

	Evaluación de BIRC ^a
Mutación puntual de FGFR3	N=64
ORR (IC del 95%)	40,6% (28,6; 52,7)
Fusión de FGFR3 ^{b, c}	N=18
ORR (IC del 95%)	11,1% (0; 25,6)
Fusión de FGFR2 ^c	N=6
ORR	0

^a BIRC: Comité Independiente de Revisión Ciega

^b Los dos sujetos que respondieron al tratamiento tenían fusión de FGFR3-TACC3_V1

^c Un paciente con fusión de FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3 fue reportado tanto en fusión de FGFR2 como en fusión de FGFR3

ORR = RC + RP

IC = intervalo de confianza

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Debe recomendarse al paciente que lea el prospecto de información para el paciente.

Alteraciones genéticas de FGFR

Debe informarse a los pacientes que se requiere evidencia de una mutación o fusión genética de FGFR3 susceptible dentro de la muestra tumoral a los efectos de identificar a los pacientes para quienes se indica el tratamiento (Ver “Posología y forma de administración - Selección de pacientes”).

Trastornos oculares

Debe informarse a los pacientes que deben ponerse en contacto con el médico si experimenta un cambio visual (Ver “Advertencias y precauciones – Trastornos oculares”). A los efectos de prevenir o tratar ojos secos, debe informarse a los pacientes que deben utilizar sustitutos de lágrimas artificiales, geles o ungüentos hidratantes o lubricantes oftalmológicos con frecuencia, al menos cada 2 horas durante las horas de vigilia (Ver “Posología y forma de administración – Modificación de dosis por reacciones adversas”).

Trastornos de la piel, mucosas o uñas

Debe informarse a los pacientes que deben ponerse en contacto con el médico si presentan trastornos progresivos o intolerables en la piel, mucosas o uñas (Ver “Reacciones adversas – Experiencia en ensayos clínicos”).

Hiperfosfatemia y mineralización de tejidos blandos

Informar a los pacientes que BALVERSA[®] puede causar hiperfosfatemia y mineralización de los tejidos blandos. Aconsejar a los pacientes de que informen inmediatamente a su médico de las lesiones cutáneas dolorosas o de cualquier síntoma relacionado a un cambio agudo en los niveles de fosfato, como calambres musculares, entumecimiento u hormigueo alrededor de la boca (ver “Advertencias y precauciones”).

Debe informarse a los pacientes que el médico evaluará el nivel de fosfato sérico entre los 14 y 21 días de haber iniciado el tratamiento y ajustará la dosis según sea necesario (Ver “Advertencias y precauciones – Hiperfosfatemia”). Aconsejar a los pacientes que restrinjan la ingesta de fosfatos a 600-800 mg diarios. Durante este período inicial de evaluación de fosfato, debe informarse a los pacientes que deben evitar el uso concomitante con agentes que pueden modificar los niveles de fosfato sérico. Debe informarse a los pacientes que, tras el período inicial de evaluación de fosfato, debe realizarse un monitoreo mensual del nivel de fosfato para controlar si se presenta hiperfosfatemia durante el tratamiento con BALVERSA[®] (Ver “Interacciones medicamentosas – Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA[®]”).

Interacciones medicamentosas

Debe informarse a los pacientes que deben hacer saber a los médicos sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos que se venden bajo receta, medicamentos de venta libre y productos herbales (Ver “Interacciones medicamentosas – Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA[®]” e “Interacciones medicamentosas – Efecto de BALVERSA[®] sobre otros medicamentos”).

Instrucciones de dosificación

Debe indicarse a los pacientes que traguen los comprimidos enteros una vez al día con o sin alimentos. Si vomitan en cualquier momento después de tomar BALVERSA[®], debe indicarse a los pacientes que tomen la próxima dosis al día siguiente (Ver “Posología y forma de administración - Selección de pacientes”).

Dosis omitida

Si se omite una dosis, debe informarse a los pacientes que deben tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible. El cronograma de dosis diarias habitual de BALVERSA[®] debe reanudarse al día siguiente. No deben tomarse comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida (Ver “Posología y forma de administración – Modificación de dosis por reacciones adversas”).

Toxicidad embrio-fetal

Debe informarse a mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Debe informarse a las mujeres que deben hacer saber a los proveedores de salud sobre un embarazo conocido o sospecha de embarazo (Ver “Advertencias y precauciones – Toxicidad embrio-fetal” y “Uso en poblaciones específicas - Embarazo”).

Debe informarse a mujeres en edad fértil que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un mes después de la última dosis de BALVERSA®. Debe informarse a hombres con parejas mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un mes después de la última dosis de BALVERSA® (Ver “Uso en poblaciones específicas – Mujeres y hombres en edad fértil”).

Lactancia

Debe informarse a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con BALVERSA® y durante un mes después de la última dosis (Ver “Uso en poblaciones específicas - Lactancia”).

Infertilidad

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que BALVERSA® puede afectar la fertilidad (ver “Uso en poblaciones específicas, Infertilidad”).

PRESENTACIÓN

BALVERSA® (erdafitinib) comprimidos recubiertos está disponible en blister PVC-PCTFE con foil de aluminio, en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

- BALVERSA® 3 mg: 56 y 84 comprimidos recubiertos
- BALVERSA® 4 mg: 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos
- BALVERSA® 5 mg: 28 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado por: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C.A.B.A., Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.671.

Directora Técnica: Farm. Roxana Morgade

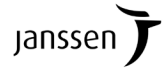
Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada



Fecha de última revisión: 28 de mayo de 2024

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BALVERSA® ERDAFITINIB 3 mg, 4 mg y 5 mg Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria italiana

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Qué es BALVERSA®?

BALVERSA® es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar a adultos con cáncer de vejiga (cáncer urotelial) que se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía:

- que tiene un cierto tipo de gen FGFR anormal y
- que han intentado por lo menos con otro medicamento por la boca o inyección que no les hizo efecto o que ya no les hace efecto.

El médico analizará su tumor para determinar la presencia de ciertos tipos anormales de genes FGFR y para asegurarse de que BALVERSA® es adecuado para usted.

No se recomienda BALVERSA® para el tratamiento de personas que son elegibles o no recibieron terapia inhibitoria PD-1 o PD-L1.

No se sabe si BALVERSA® es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar BALVERSA® informe al médico todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas de visión o en los ojos
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. BALVERSA® puede dañar al feto. No debe quedar embarazada durante el tratamiento con BALVERSA®.

Mujeres en edad fértil:

- El médico puede hacer una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con BALVERSA®.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis del BALVERSA®. Hable con el médico sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted.
- Informe de inmediato al médico si queda embarazada o si piensa que está embarazada.

Hombres con parejas mujeres en edad fértil:

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz cuando esté sexualmente activo durante el tratamiento con BALVERSA® y durante 1 mes después de la última dosis.
- amamanta o tiene planes de amamantar. No debe amamantar durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis de BALVERSA®.

Informe a su médico todos los medicamentos que recibe, incluidos los medicamentos bajo receta y medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debo tomar BALVERSA®?

- Tome BALVERSA® exactamente como le indique el médico.
- Tome BALVERSA® 1 vez cada día.
- Trague los comprimidos de BALVERSA® enteros con o sin alimentos.
- El médico puede cambiarle la dosis de BALVERSA®, suspender en forma provisoria o detener por completo el tratamiento si se presentan determinados efectos secundarios.
- Si olvida tomar una dosis de BALVERSA®, tómela tan pronto como sea posible el mismo día. Tome la dosis habitual de BALVERSA® al día siguiente. No tome más BALVERSA® que lo indicado para compensar la dosis omitida.
- Si vomita después de tomar BALVERSA®, no tome otro comprimido de BALVERSA®. Tome la dosis habitual de BALVERSA® al día siguiente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BALVERSA®?

BALVERSA® puede provocar efectos secundarios graves, inclusive:

- **Problemas con los ojos.** Los problemas con los ojos son comunes con BALVERSA®, pero también pueden ser serios. Los problemas con los ojos incluyen ojos secos o inflamados, inflamación de la córnea (la parte frontal del ojo) y trastornos de la retina, la parte interna del ojo. Informe al médico de inmediato si presenta visión borrosa, pérdida de visión u otros

cambios visuales. Debe utilizar lágrimas artificiales, geles o ungüentos hidratantes o lubricantes oftalmológicos al menos cada dos horas durante las horas que está despierto para ayudar a prevenir la sequedad en los ojos. Durante el tratamiento con BALVERSA[®], el médico le indicará que consulte con un especialista de los ojos.

- **Altos niveles de fosfato en la sangre (hiperfosfatemia).** La hiperfosfatemia es común con BALVERSA[®], pero también puede ser seria. Los niveles elevados de fosfato en la sangre pueden provocar la acumulación de minerales como el calcio en diferentes tejidos de su cuerpo. El médico revisará el nivel de fosfato en su sangre entre los 14 y 21 días después de iniciar el tratamiento con BALVERSA[®] y luego una vez al mes. Su médico puede prescribirle cambios en la dieta o en la terapia para reducir el fosfato, o cambiar o interrumpir el tratamiento con el tratamiento con BALVERSA[®] si es necesario.

Informe a su médico de inmediato si desarrolla lesiones dolorosas en la piel, calambres musculares o entumecimiento u hormigueo alrededor de la boca

Los efectos adversos más comunes de BALVERSA[®] incluyen:

- Uñas separadas del lecho o mala formación de la uña
- Aftas
- Diarrea
- Nivel de creatinina en sangre aumentado
- Nivel de la enzima fosfatasa alcalina en la sangre aumentado
- Cambio en la función del hígado
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- Bajos niveles de sal (sodio) en la sangre
- Cansancio
- Boca seca
- Piel seca
- Fosfato en la sangre disminuido
- Disminución del apetito
- Cambio en el gusto
- Estreñimiento
- Nivel de calcio en la sangre aumentado
- Ojos secos
- Enrojecimiento, inflamación, descamación o sensibilidad, principalmente en las manos o pies (“síndrome mano-pie”)
- Nivel de potasio en la sangre aumentado
- Caída del cabello
- Acúmulo de fluidos detrás de la retina del ojo

Informe al médico de inmediato si presenta problemas en las uñas o en la piel, incluso si se le separan las uñas de la base, si tiene dolor y sangrado en las uñas, si se le quiebran, cambios en color o textura de las uñas, si se le infecta la piel alrededor de la uña, si tiene picazón en la piel, piel seca

o grietas en la piel.

BALVERSA® puede afectar la fertilidad de mujeres en edad fértil. Hable con el médico si esto es un problema para usted.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BALVERSA®. Póngase en contacto con el médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

¿Cómo debo almacenar BALVERSA®?

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Información general sobre la administración segura y efectiva de BALVERSA®.

Algunas veces se recetan medicamentos para otros propósitos que no están incluidos en los prospectos. No utilice BALVERSA® para una afección para la cual no haya sido indicado. No administre BALVERSA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlos. Si desea obtener más información, consulte al médico. Puede pedirle al médico que le proporcione información acerca de BALVERSA® que esté escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de BALVERSA®?

Cada comprimido recubierto de BALVERSA® 3 mg contiene: erdafitinib 3 mg.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry amb II 88A120003 amarillo (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, glicerol monocapril caprato, lauril sulfato de sodio).

Cada comprimido recubierto de BALVERSA® 4 mg contiene: erdafitinib 4 mg.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry amb II 88A130001 naranja (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, glicerol monocapril caprato, lauril sulfato de sodio).

Cada comprimido recubierto de BALVERSA® 5 mg contiene: erdafitinib 5 mg.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, meglumina, croscarmelosa sódica, estearato de

magnesio, Opadry amb II 88A165000 marrón (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro/óxido ferroso férrico, glicerol monocapril caprato, lauril sulfato de sodio).

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado por: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C.A.B.A, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.671

Directora Técnica: Farm. Roxana Morgade.

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

janssen 

Fecha de última revisión: 28 de mayo de 2024

©Janssen 2024