

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar BALVERSA de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de BALVERSA.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib), para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2019

INDICACIONES Y USO

BALVERSA es un inhibidor de la quinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tiene

- alteraciones genéticas susceptibles a FGFR3 o FGFR2 y
- progresó durante o después de al menos una línea de quimioterapia previa que contiene platino, incluso dentro de los 12 meses de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contiene platino.

Seleccione pacientes para la terapia según un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para BALVERSA. (1, 2.1)

Esta indicación cuenta con la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta. La continuación de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción de los beneficios clínicos en los ensayos confirmatorios. (1, 14)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Confirme la presencia de alteraciones genéticas de FGFR en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con BALVERSA. (2.1)
- Dosis inicial recomendada: 8 mg por vía oral una vez al día con un aumento de la dosis a 9 mg al día si se cumplen los criterios. (2.2)
- Trague el comprimido entero con o sin alimentos. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 3 mg, 4 mg y 5 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Trastornos oculares: BALVERSA puede causar retinopatía serosa central/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (CSR/RPED). Realice exámenes oftalmológicos mensuales durante los primeros cuatro meses de tratamiento, luego cada 3 meses, y en cualquier momento para detectar síntomas visuales. Suspenda la administración de BALVERSA cuando ocurre CSR/RPED y detenga de manera permanente la administración si esto no se resuelve en 4 semanas o si tiene una gravedad de Grado 4. (2.3, 5.1)

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

- Hiperfosfatemia: los aumentos de los niveles de fosfato son un efecto farmacodinámico de BALVERSA. Controle la hiperfosfatemia y manéjela con modificaciones de dosis cuando sea necesario. (2.3, 5.2)
- Toxicidad embriofetal: puede causar daño al feto. Aconseje a las pacientes acerca del posible riesgo para el feto y sobre el uso de un método anticonceptivo efectivo (5.3, 8.1, 8.3).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes, incluidas las anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) fueron aumento de fosfato, estomatitis, fatiga, aumento de creatinina, diarrea, sequedad de boca, onicólisis, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de fosfatasas alcalina, disminución de sodio, disminución del apetito, disminución de albúmina, disgeusia, disminución de hemoglobina, piel seca, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de magnesio, ojo seco, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, estreñimiento, disminución de fosfato, dolor abdominal, aumento de calcio, náuseas y dolor musculoesquelético. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Products, LP por teléfono al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN y www.BALVERSA.com) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores moderados de CYP2C9 o potentes de CYP3A4: considere agentes alternativos o vigile de cerca las reacciones adversas. (7.1)
- Inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4: evite el uso concomitante con BALVERSA. (7.1)
- Inductores moderados de CYP2C9 o CYP3A4: aumente la dosis de BALVERSA hasta 9 mg. (7.1)
- Agentes que alteran el nivel de fosfato sérico: evite el uso concomitante con agentes que puedan alterar los niveles de fosfato sérico antes del periodo inicial de modificación de la dosis. (2.3, 7.1)
- Sustratos de CYP3A4: evite el uso concomitante con sustratos de CYP3A4 sensibles con índices terapéuticos estrechos. (7.2)
- Sustratos de OCT2: considere agentes alternativos o considere reducir la dosis de sustratos de OCT2 según la tolerabilidad. (7.2)
- Sustratos de P-gp: separe la administración de BALVERSA al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de P-gp con índices terapéuticos estrechos. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte en el punto 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la información para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 04/2020

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Selección de pacientes
 - 2.2 Dosis recomendada y régimen de administración
 - 2.3 Modificaciones de dosis por reacciones adversas
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Trastornos oculares
 - 5.2 Hiperfosfatemia
 - 5.3 Toxicidad embrionaria-fetal
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia de estudios clínicos
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA
 - 7.2 Efecto de BALVERSA sobre otros medicamentos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Metabolizadores lentos de CYP2C9
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.5 Farmacogenómica
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Carcinoma urotelial con alteraciones genéticas de FGFR susceptibles
- 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

BALVERSA se indica para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial metastásico (mUC) o localmente avanzado que tiene:

- alteraciones genéticas susceptibles a FGFR3 o FGFR2 y
- progresó durante o después de al menos una línea de quimioterapia previa que contiene platino, incluso dentro de los 12 meses de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contiene platino.

Seleccione pacientes para la terapia según un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para BALVERSA [consulte *Posología y forma de administración (2.1)* y *Estudios clínicos (14)*].

Esta indicación cuenta con la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta. La continuación de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción de los beneficios clínicos en los ensayos confirmatorios [consulte *Estudios clínicos (14)*].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccione pacientes para el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con BALVERSA en función de la presencia de alteraciones genéticas de FGFR susceptibles en muestras tumorales detectadas por un diagnóstico complementario aprobado por la FDA [consulte *Estudios clínicos (14.1)*].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de alteraciones genéticas de FGFR en el cáncer urotelial está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada y régimen de administración

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 según los niveles de fosfato sérico (PO₄) y la tolerabilidad a los 14 a 21 días [consulte *Posología y forma de administración (2.3)*].

Trague los comprimidos enteros con o sin alimentos. Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar BALVERSA, la próxima dosis debe tomarse al día siguiente. El tratamiento debería continuar hasta que se produce un progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Si omite una dosis de BALVERSA, puede tomarla lo antes posible el mismo día. Reanude el horario regular de dosis diaria de BALVERSA al día siguiente. No debe tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis que omitió.

Aumento de dosis según los niveles de fosfato sérico

Evalúe los niveles de fosfato sérico 14 a 21 días después de iniciar el tratamiento. Aumente la dosis de BALVERSA a 9 mg una vez al día si el nivel de fosfato sérico es de <5.5 mg/dl y no hay trastornos oculares ni reacciones adversas de Grado 2 o superiores. Controle los niveles de fosfato mensualmente para detectar hiperfosfatemia [consulte *Farmacodinámica (12.2)*].

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

2.3 Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas en la dosis para las reacciones adversas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Programa de reducción de dosis de BALVERSA

Dosis	1.º reducción en la dosis	2.º reducción en la dosis	3.º reducción en la dosis	4.º reducción en la dosis	5.º reducción en 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)	Detener
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)	Detener	

La Tabla 2 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o suspensión de la dosis de BALVERSA en el tratamiento de reacciones adversas específicas.

Tabla 2: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Modificación de la dosis de BALVERSA
Hiperfosfatemia	
En todos los pacientes, restrinja la ingesta de fosfato a 600-800 mg al día. Si el fosfato sérico es superior a 7.0 mg/dl, considere agregar un aglutinante de fosfato oral hasta que el nivel de fosfato sérico vuelva a <5.5 mg/dl.	
5.6-6.9 mg/dl (1.8-2.3 mmol/l)	Continúe con la dosis actual de BALVERSA.
7.0-9.0 mg/dl (2.3-2.9 mmol/l)	Suspenda la administración de BALVERSA con reevaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a <5.5 mg/dl (o valores iniciales). Luego, reanude la administración de BALVERSA con el mismo nivel de dosis. Se puede implementar una reducción de la dosis para la hiperfosfatemia que dura >1 semana.
> 9.0 mg/dl (>2.9 mmol/l)	Suspenda la administración de BALVERSA con reevaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a <5.5 mg/dl (o valores iniciales). Luego, puede reanudar la administración de BALVERSA con un nivel de dosis menor.
>10.0 mg/dl (>3.2 mmol/l) o alteración significativa en la función renal basal o hipercalcemia de Grado 3	Suspenda la administración de BALVERSA con reevaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a <5.5 mg/dl (o valores iniciales). Luego, puede reanudar la administración de BALVERSA a 2 niveles de dosis más bajos.
Retinopatía serosa central/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (CSR/RPED)	
Grado 1: Asintomático; solamente observaciones clínicas o diagnósticas	Suspenda la administración hasta la resolución. Si se resuelve en 4 semanas, reanude el tratamiento con el siguiente nivel de dosis más bajo. Luego, si no se repite durante un mes, considere la posibilidad de volver a aumentar la dosis. Si está estable durante 2 exámenes oculares consecutivos pero no se resuelve, reanude con el siguiente nivel de dosis más bajo.
Grado 2: Agudeza visual de 20/40 o mejor, o ≤3 líneas de visión disminuida desde el inicio	Suspenda la administración hasta la resolución. Si se resuelve en 4 semanas, puede reanudar el tratamiento con el siguiente nivel de dosis más bajo.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

Grado 3: Agudeza visual peor que 20/40, o >3 líneas de visión disminuida desde el inicio	Suspenda la administración hasta la resolución. Si se resuelve en 4 semanas, puede reanudar el tratamiento con dos niveles de dosis más bajos. Si se repite, considere la suspensión permanente del tratamiento.
Grado 4: Agudeza visual de 20/200 o peor en el ojo afectado	Suspenda la administración de manera permanente.
Otras reacciones adversas^a	
Grado 3	Suspenda la administración de BALVERSA hasta que se resuelva a Grado 1 o al valor inicial, luego puede reanudar el nivel de dosis más bajo.
Grado 4	Suspenda la administración de manera permanente.

^a Ajuste de dosis clasificado según los criterios comunes de terminología para eventos adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAEv4.03).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 3 mg: Amarillos, redondos, biconvexos, recubiertos, grabado con la leyenda "3" en un lado y con "EF" en el otro.
- 4 mg: Anaranjados, redondos, biconvexos, recubiertos, grabado con la leyenda "4" en un lado y con "EF" en el otro.
- 5 mg: Marrones, redondos, biconvexos, recubiertos, grabado con la leyenda "5" en un lado y con "EF" en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trastornos oculares

BALVERSA puede causar trastornos oculares, incluida retinopatía serosa central/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (CSR/RPED) que causa un defecto en el campo visual.

CSR/RPED se notificó en el 25 % de los pacientes tratados con BALVERSA, con una mediana de tiempo hasta la primera aparición de 50 días. Se informó CSR/RPED de grado 3, que involucra el campo de visión central, en el 3 % de los pacientes. CSR/RPED se resolvió en el 13 % de los pacientes y estaba en curso en el 13 % de los pacientes en el punto de corte del estudio. CSR/RPED condujo a interrupciones y reducciones de la dosis en el 9 % y el 14 % de los pacientes, respectivamente y el 3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento con BALVERSA.

Los síntomas del ojo seco se produjeron en el 28 % de los pacientes durante el tratamiento con BALVERSA y fueron de Grado 3 en el 6 % de los pacientes. Todos los pacientes deben recibir profilaxis de ojo seco con bálsamos emolientes oculares según sea necesario.

Realice exámenes oftalmológicos mensuales durante los primeros 4 meses de tratamiento, luego cada 3 meses, y de manera urgente en cualquier momento para detectar síntomas visuales. El examen oftalmológico debe incluir evaluación de la agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, fundoscopia y tomografía de coherencia óptica.

Suspenda la administración de BALVERSA cuando ocurre CSR y detenga de manera permanente la administración si esto no se resuelve en 4 semanas o si tiene una gravedad de Grado 4. Para reacciones adversas oculares, siga las pautas de modificación de dosis [consulte Posología y forma de administración (2.3)].

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

5.2 Hiperfosfatemia

Los aumentos de los niveles de fosfato son un efecto farmacodinámico de BALVERSA [consulte Farmacodinámica (12.2)]. Se notificó hiperfosfatemia como reacción adversa en el 76 % de los pacientes tratados con BALVERSA. El tiempo medio de aparición de un evento de hiperfosfatemia de cualquier grado fue de 20 días (rango: 8-116) después de iniciar la administración de BALVERSA. El treinta y dos por ciento de los pacientes recibieron aglutinantes de fosfato durante el tratamiento con BALVERSA.

Controle la hiperfosfatemia y siga las pautas de modificación de la dosis cuando sea necesario [consulte Posología y forma de administración 2.2, 2.3].

5.3 Toxicidad embrionaria-fetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en estudios de reproducción en animales, BALVERSA puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. En un estudio de toxicidad embrionaria-fetal, la administración oral de erdafitinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó malformaciones y muerte embrionaria-fetal en exposiciones maternas que fueron menores que las exposiciones humanas a la dosis máxima recomendada para seres humanos basada en el área bajo la curva (ABC). Se debe asesorar a las mujeres embarazadas acerca del posible riesgo para el feto. Indique a las pacientes con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BALVERSA y durante un mes después de la última dosis. Indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BALVERSA y durante un mes después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Farmacología clínica (12.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas también se describen en otras partes en la etiqueta:

- Trastornos oculares [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Hiperfosfatemia [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de BALVERSA se evaluó en el estudio BLC2001 que incluyó a 87 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tenían alteraciones genéticas de FGFR3 o FGFR2 susceptibles, y que progresaron durante o después de al menos una línea de quimioterapia previa, incluso dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o quimioterapia adyuvante [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes fueron tratados con BALVERSA en dosis de 8 mg por vía oral una vez al día; con un aumento de dosis a 9 mg en pacientes con niveles de fosfato de <5.5 mg/dl el día 14 del Ciclo 1. La duración media del tratamiento fue de 5.3 meses (rango: 0 a 17 meses).

Las reacciones adversas (RA) más comunes, incluidas las anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) fueron aumento de fosfato, estomatitis, fatiga, aumento de creatinina, diarrea, sequedad de boca, onicólisis, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, disminución de sodio, disminución del apetito, disminución de albúmina, disgeusia, disminución de hemoglobina, piel seca, aumento de aspartato

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

aminotransferasa, disminución de magnesio, ojo seco, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, estreñimiento, disminución de fosfato, dolor abdominal, aumento de calcio, náuseas y dolor musculoesquelético. Las RA más comunes de Grado 3 o superiores (>1 %) fueron estomatitis, distrofia ungueal, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, paroniquia, trastorno ungueal, queratitis, onicólisis e hiperfosfatemia.

Una reacción adversa con un desenlace fatal en el 1 % de los pacientes fue infarto agudo de miocardio.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41 % de los pacientes, incluidos trastornos oculares (10 %).

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 13 % de los pacientes. Las razones más frecuentes para la interrupción permanente incluyeron trastornos oculares (6 %).

Se produjeron interrupciones de la dosis en el 68 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la interrupción de la dosis incluyeron hiperfosfatemia (24 %), estomatitis (17 %), trastornos oculares (17 %), y síndrome de eritro-disestesia palmoplantar (8 %).

Se produjeron reducciones de dosis en el 53 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron las reducciones de la dosis incluyeron trastornos oculares (23 %), estomatitis (15 %), hiperfosfatemia (7 %), síndrome de eritro-disestesia palmoplantar (7 %), paroniquia (7 %) y distrofia ungueal (6 %).

La Tabla 3 presenta las AR informadas en el ≥10 % de los pacientes tratados con BALVERSA con una dosis de 8 mg una vez al día.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en el ≥10 % (cualquier grado) o el ≥5 % (Grado 3-4) de los pacientes

Reacción adversa	BALVERSA 8 mg al día (N = 87)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
Alguna	100	67
Trastornos gastrointestinales	92	24
Estomatitis	56	9
Diarrea	47	2
Sequedad de boca	45	0
Estreñimiento	28	1
Dolor abdominal ^a	23	2
Náuseas	21	1
Vómitos	13	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	90	16
Falta de apetito	38	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	69	13
Fatiga ^b	54	10
Pirexia	14	1
Trastornos cutáneos y subcutáneos	75	16
Onicólisis ^c	41	10
Piel seca ^d	34	0
Eritrodisestesia palmoplantar	26	6
Alopecia	26	0
Decoloración de las uñas	11	0
Trastornos oculares	62	11
Ojo seco ^e	28	6
Visión borrosa	17	0
Aumento del lagrimeo	10	0
Trastornos del sistema nervioso	57	5
Disgeusia	37	1

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

Infecciones e infestaciones	56	20
Paroniquia	17	3
Infección de las vías urinarias	17	6
Conjuntivitis	11	0
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios	40	7
Dolor orofaríngeo	11	1
Disnea ^f	10	2
Trastornos renales y de la vía urinaria	38	10
Hematuria	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	31	0
Dolor musculoesquelético ^g	20	0
Artralgia	11	0
Investigaciones	44	5
Pérdida de peso ^h	16	0

^a Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

^b Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar

^c Incluye onicólisis, onicoclasia, trastornos ungueales, distrofia ungueal y surcos ungueales

^d Incluye piel seca y xerostomía

^e Incluye ojo seco, xeroftalmia, queratitis, sensación de cuerpo extraño y erosión corneal

^f Incluye disnea y disnea de esfuerzo

^g Incluye dolor de espalda, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho, dolor de cuello, dolor en las extremidades

^h Incluye pérdida de peso y caquexia

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio informadas en el ≥10 % (todos los grados) o el ≥5 % (Grado 3 a 4) de los pacientes

Anormalidades de laboratorio	BALVERSA 8 mg al día (N = 86 ^a)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
Hematología		
Disminución de la hemoglobina	35	3
Disminución de las plaquetas	19	1
Disminución de los leucocitos	17	0
Disminución de los neutrófilos	10	2
Química		
Aumento del fosfato	76	1
Aumento de la creatinina	52	5
Disminución del sodio	40	16
Aumento de la alanina aminotransferasa	41	1
Aumento de la fosfatasa alcalina	41	1
Disminución de la albúmina	37	0
Aumento del aspartato aminotransferasa	30	0
Disminución del magnesio	30	1
Disminución del fosfato	24	9
Aumento del calcio	22	3
Aumento del potasio	16	0
Aumento de la glucosa en ayunas	10	0

^a Uno de los 87 pacientes no tenía análisis de laboratorio.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA

La Tabla 5 resume las interacciones farmacológicas que afectan la exposición de BALVERSA o el nivel de fosfato sérico y su tratamiento clínico.

Tabla 5: Interacciones farmacológicas que afectan a BALVERSA

Inhibidores moderados de CYP2C9 o potentes de CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de BALVERSA con inhibidores moderados de CYP2C9 o potentes de CYP3A4 aumentó las concentraciones plasmáticas de erdafitinib [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>]. El aumento de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar un aumento de la toxicidad relacionada con el medicamento [consulte <i>Advertencias y precauciones (5)</i>].
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Considere terapias alternativas que no sean inhibidores moderados de CYP2C9 o potentes de CYP3A4 durante el tratamiento con BALVERSA. Si la coadministración de un inhibidor moderado de CYP2C9 o potente de CYP3A4 es inevitable, vigile de cerca las reacciones adversas y considere las modificaciones de dosis en consecuencia [consulte <i>Posología y forma de administración (2.3)</i>]. Si se suspende la administración del inhibidor moderado de CYP2C9 o potente de CYP3A4, la dosis de BALVERSA puede aumentarse en ausencia de toxicidad relacionada con el medicamento.
Inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de BALVERSA con inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4 puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de erdafitinib [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>]. La disminución de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar una disminución de la actividad.
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Evite la administración conjunta de inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4 con BALVERSA.
Inductores moderados de CYP2C9 o CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La administración de BALVERSA junto con inductores moderados de CYP2C9 o CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de erdafitinib [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>]. La disminución de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar una disminución de la actividad.
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Si debe administrarse un inductor moderado de CYP2C9 o CYP3A4 al inicio del tratamiento junto con BALVERSA, administre la dosis de BALVERSA como se recomienda (8 mg una vez al día con potencial para aumentar a 9 mg una vez al día según los niveles de fosfato sérico en los días 14 a 21 y la tolerabilidad). Si debe administrarse junto con un inductor moderado de CYP2C9 o CYP3A4 después del período de aumento de dosis inicial en función de los niveles de fosfato sérico y la tolerabilidad, aumente la dosis de BALVERSA hasta 9 mg. Cuando se suspende un inductor moderado de CYP2C9 o CYP3A4, continúe con la misma dosis de BALVERSA, en ausencia de toxicidad relacionada con el medicamento.
Agentes que alteran el nivel de fosfato sérico	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La administración de BALVERSA junto con otros agentes que alteran los niveles de fosfato sérico puede aumentar o disminuir los niveles de fosfato sérico [consulte <i>Farmacodinámica (12.2)</i>]. Los cambios en los niveles de fosfato sérico debido a agentes que alteran los niveles de fosfato sérico (distintos de erdafitinib) pueden interferir con los niveles de fosfato sérico necesarios para determinar el aumento de la dosis inicial en función de los niveles de fosfato sérico [consulte <i>Posología y forma de</i>

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

	<i>administración (2.3)</i> .
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Evite la administración de agentes que alteran el nivel de fosfato sérico junto con BALVERSA antes del período de aumento de la dosis inicial basado en los niveles de fosfato sérico (días 14 a 21) [consulte <i>Posología y forma de administración (2.3)</i>].

7.2 Efecto de BALVERSA sobre otros medicamentos

La Tabla 6 resume el efecto de BALVERSA sobre otros medicamentos y su tratamiento clínico.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas con BALVERSA que afectan otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La administración de BALVERSA junto con sustratos de CYP3A4 puede alterar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>]. Las concentraciones plasmáticas alteradas de los sustratos de CYP3A4 pueden provocar una pérdida de actividad o un aumento de la toxicidad de los sustratos de CYP3A4.
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Evite la administración de BALVERSA junto con sustratos de CYP3A4 sensibles con índices terapéuticos estrechos.
Sustratos de OCT2	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La administración de BALVERSA junto con sustratos de OCT2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT2 [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>]. Las concentraciones plasmáticas aumentadas de los sustratos de OCT2 pueden provocar un aumento de la toxicidad de los sustratos de OCT2.
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Considere terapias alternativas que no sean sustratos de OCT2 o considere reducir la dosis de sustratos de OCT2 (p. ej., metformina) según la tolerabilidad.
Sustratos de glicoproteína P (P-gp)	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La administración de BALVERSA junto con sustratos de P-gp puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de P-gp [consulte <i>Farmacología clínica (12.3)</i>]. Las concentraciones plasmáticas aumentadas de los sustratos de P-gp pueden provocar un aumento de la toxicidad de los sustratos de P-gp.
Tratamiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> Si la administración de BALVERSA junto con sustratos de P-gp es inevitable, separe la administración de BALVERSA al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en estudios de reproducción en animales, BALVERSA puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada [consulte *Farmacología clínica (12.1)*]. No existe información disponible sobre el uso de BALVERSA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento. La administración oral de erdafitinib a ratas preñadas durante la organogénesis causó malformaciones y muerte embrionaria-fetal en exposiciones maternas que fueron menores que las exposiciones humanas a la dosis máxima recomendada para seres humanos basada en el área bajo la curva (ABC) (consulte *Datos*). Se debe asesorar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de reproducción acerca del posible riesgo para el feto.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad embrionofetal, se administró erdafitinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis. Una dosis de ≥ 4 mg/kg/día (a exposiciones maternas totales de <0.1 % de la exposición humana total a la dosis humana máxima recomendada basada en el ABC) produjo muerte embrionofetal, malformaciones importantes de los vasos sanguíneos y otras anomalías vasculares, malformaciones de las extremidades (ectrodactilia, huesos largos ausentes o deformados), una mayor incidencia de anomalías esqueléticas en múltiples huesos (vértebras, esternones, costillas) y disminución del peso fetal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de erdafitinib en la leche humana, o sobre los efectos de erdafitinib en un lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de erdafitinib en un lactante, aconseje a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con BALVERSA y durante un mes después de la última dosis.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo a mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BALVERSA.

Anticoncepción

Mujeres

BALVERSA puede producir daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BALVERSA y durante un mes después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Hombres

Indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BALVERSA y durante un mes después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos de estudios en animales, BALVERSA puede afectar la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia de BALVERSA en los pacientes pediátricos.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

En estudios de toxicología con dosis repetidas de 4 y 13 semanas en ratas y perros, se observaron toxicidades en huesos y dientes a una exposición menor que la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis humana máxima recomendada. Se informaron casos de displasia condroide/metaplasia en múltiples huesos en ambas especies, y las anomalías dentales incluyeron dentición anormal/irregular en ratas y perros y decoloración y degeneración de los odontoblastos en ratas.

8.5 Uso geriátrico

De los 416 pacientes tratados con BALVERSA en los estudios clínicos, el 45 % tenía 65 años o más y el 12 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias a nivel general en la seguridad ni en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes [consulte *Estudios clínicos* (14)].

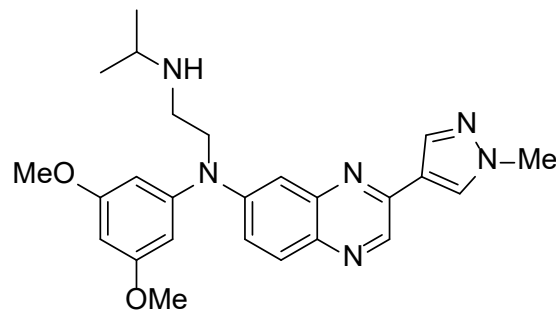
8.6 Metabolizadores lentos de CYP2C9

*CYP2C9*3/*Genotipo 3*: se predijo que las concentraciones plasmáticas de erdafitinib serán más altas en pacientes con *CYP2C9*3/*Genotipo 3*. Controle el aumento de reacciones adversas en pacientes que se sabe o se sospecha que tienen *CYP2C9*3/*Genotipo 3* [consulte *Farmacogenómica* (12.5)].

11 DESCRIPCIÓN

Erdafitinib, el ingrediente activo de BALVERSA, es un inhibidor de quinasas. El nombre químico es N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina). Erdafitinib es un polvo amarillo. Es prácticamente insoluble, o de insoluble a libremente soluble en solventes orgánicos, y de levemente soluble a prácticamente insoluble, o insoluble en medios acuosos en una amplia gama de valores de pH. La fórmula molecular es $C_{25}H_{30}N_6O_2$ y el peso molecular es 446.56.

La estructura química de erdafitinib es la siguiente:



Los comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib) se suministran como comprimidos recubiertos de 3 mg, 4 mg o 5 mg para la administración por vía oral oral y contienen los siguientes ingredientes inactivos:

Núcleo del comprimido: Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (de origen vegetal), manitol, meglumina y celulosa microcristalina.

Recubrimiento: (Opadry amb II): Monocaprilcaprato de glicerol tipo I, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo (solo para los comprimidos anaranjados y marrones), óxido ferroso-férrico/óxido de hierro negro (solo para los comprimidos marrones).

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Erdafitinib es un inhibidor de la quinasa que se une e inhibe la actividad enzimática de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 según los datos *in vitro*. Erdafitinib también se une a RET, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB, FLT4, KIT y VEGFR2. 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 xenoinjertos derivados de tipos de tumores, incluido el cáncer de vejiga.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

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

Fosfato sérico

Erdafitinib aumentó el nivel de fosfato sérico como consecuencia de la inhibición de FGFR. BALVERSA debe aumentarse hasta la dosis máxima recomendada para alcanzar los niveles de fosfato sérico objetivo de 5.5–7.0 mg/dl en ciclos tempranos con dosis diaria continua [consulte *Posología y forma de administración (2.3)*].

En los ensayos clínicos de erdafitinib, se prohibió el uso de medicamentos que pueden aumentar los niveles de fosfato sérico, como suplementos de fosfato de potasio, suplementos de vitamina D, antiácidos, enemas o laxantes que contienen fosfato, y medicamentos que se sabe que tienen fosfato como excipiente, a menos que no existan alternativas. Para controlar la elevación de fosfato, se permitieron los aglutinantes de fosfato. Evite el uso concomitante con agentes que pueden alterar los niveles de fosfato sérico antes del período de aumento de dosis inicial basado en los niveles de fosfato sérico [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

12.3 Farmacocinética

Tras la administración de 8 mg una vez al día, la concentración máxima (C_{\max}) plasmática media de erdafitinib en estado estacionario (coeficiente de variación [CV%]), el área bajo la curva (ABC_{tau}) y la concentración plasmática mínima observada (C_{\min}) fueron 1,399 ng/ml (51 %), 29,268 ng·h/ml (60 %), y 936 ng/ml (65 %), respectivamente.

Después de una dosis única y repetida una vez al día, la exposición a erdafitinib (concentración plasmática máxima observada [C_{\max}] y el área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática [ABC]) aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 0.5 a 12 mg (0.06 a 1.3 veces la dosis máxima recomendada aprobada). El estado de equilibrio se alcanzó después de 2 semanas con una dosis una vez al día y la tasa de acumulación media fue 4 veces mayor.

Absorción

El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{\max}) fue de 2.5 horas (rango: 2 a 6 horas).

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas con la farmacocinética de erdafitinib después de la administración de una comida rica en grasas y calorías (800 calorías a 1,000 calorías con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida procedente de grasas) en sujetos sanos.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

Distribución

El volumen de distribución aparente medio de erdafitinib fue de 29 l en pacientes.

La unión a proteínas de erdafitinib fue del 99.8 % en los pacientes, principalmente a la glicoproteína ácida alfa-1.

Eliminación

La depuración aparente total media (CL/F) de erdafitinib fue de 0.362 l/h en pacientes.

La vida media efectiva media de erdafitinib fue de 59 horas en los pacientes.

Metabolismo

Erdafitinib es metabolizado principalmente por CYP2C9 y CYP3A4. Se estima que la contribución de CYP2C9 y CYP3A4 en la depuración total de erdafitinib es del 39 % y 20 %, respectivamente. El erdafitinib inalterado fue la principal fracción plasmática relacionada con el medicamento, no había metabolitos circulantes.

Excreción

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

Poblaciones específicas

No se observaron tendencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib según la edad (21-88 años), sexo, raza, peso corporal (36-132 kg), insuficiencia renal leve (eGFR [tasa estimada de filtración glomerular, utilizando la modificación de la dieta en la ecuación de la enfermedad renal] de 60 a 89 ml/min/1.73 m²) o moderada (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤LSN y AST >LSN o bilirrubina total >1.0-1.5 x LSN y cualquier AST).

Se desconoce la farmacocinética de erdafitinib en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia renal que requiere diálisis, insuficiencia hepática moderada o grave.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores moderados de CYP2C9:

Los cocientes medios de erdafitinib (IC del 90 %) para la C_{\max} y ABC_{inf} fueron del 121 % (99.9, 147) y 148 % (120, 182), respectivamente, cuando se administró junto con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP2C9 y CYP3A4, en relación con erdafitinib solo.

Inhibidores potentes de CYP3A4:

Los cocientes medios de erdafitinib (IC del 90 %) para la C_{\max} y ABC_{inf} fueron del 105 % (86.7, 127) y 134 % (109, 164), respectivamente, cuando se administró junto con itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de P-gp), en relación con erdafitinib solo.

Inductores potentes de CYP3A4/2C9:

Las simulaciones sugirieron que la rifampicina (un inductor potente de CYP3A4/2C9) puede disminuir significativamente la C_{\max} y el ABC de erdafitinib.

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

Estudios *in vitro*

Sustratos de CYP:

Erdafitinib es un inhibidor e inductor del CYP3A4 dependiente del tiempo. Se desconoce el efecto de erdafitinib sobre un sustrato de CYP3A4 sensible. Erdafitinib no es un inhibidor de otras isoenzimas CYP importantes en concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores:

Erdafitinib es un sustrato e inhibidor de P-gp. No se espera que los inhibidores de P-gp afecten la exposición a erdafitinib en un grado 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 ácido:

Erdafitinib tiene una solubilidad adecuada en el rango de pH de 1 a 7.4. No se espera que los agentes reductores de ácido (p. ej., antiácidos, antagonistas de H₂, inhibidores de la bomba de protones) afecten la biodisponibilidad de erdafitinib.

12.5 Farmacogenómica

La actividad de CYP2C9 se reduce en individuos con variantes genéticas, como los polimorfismos de CYP2C9*2 y CYP2C9*3. La exposición a erdafitinib fue similar en sujetos con CYP2C9*1/*2 y genotipos *1/*3 relativos a sujetos con CYP2C9*1/genotipo *1 (tipo salvaje). No hay datos disponibles en sujetos caracterizados por otros genotipos (p. ej., *2/*2, *2/*3, *3/*3). La simulación no sugirió diferencias clínicamente significativas en la exposición a erdafitinib en sujetos con CYP2C9*2/*2 y genotipos *2/*3. Se prevé que la exposición a erdafitinib sea un 50 % mayor en sujetos con CYP2C9*3/genotipo *3, que se estima que está presente en el 0.4 % al 3 % de la población entre varios grupos étnicos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración 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 de micronúcleo *in vitro* o de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con erdafitinib. En el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 3 meses, erdafitinib mostró efectos sobre los órganos reproductores femeninos (necrosis del cuerpo lúteo ovárico) en ratas a una exposición menor que la exposición humana (ABC) a la dosis máxima recomendada para seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Carcinoma urotelial con alteraciones genéticas de FGFR susceptibles

El estudio BLC2001 (NCT02365597) fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo para evaluar la eficacia y seguridad de BALVERSA en pacientes con carcinoma urotelial metastásico (mUC) o localmente avanzado. El estado de la mutación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) para la detección y la inscripción de pacientes se determinó mediante un ensayo de ensayo clínico (CTA). La población de eficacia consiste en una cohorte de ochenta y siete pacientes que se inscribieron en este estudio con enfermedad que había progresado durante o después de al menos una quimioterapia previa y que tenía al menos una de las siguientes alteraciones genéticas: mutaciones del gen FGFR3 (R248C, S249C, G370C, Y373C) o fusiones del gen FGFR (FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7), según lo determinado por el CTA realizado en un laboratorio central. Las muestras de tumores de 69 pacientes se

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

analizaron retrospectivamente con el kit QIAGEN *therascreen*® FGFR RGQ RT-PCR, que es la prueba aprobada por la FDA para la selección de pacientes con mUC para BALVERSA.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de BALVERSA de 8 mg una vez al día con un aumento de la dosis a 9 mg una vez al día en pacientes cuyos niveles de fosfato sérico estaban por debajo del objetivo de 5.5 mg/dl entre los días 14 y 17; se produjo un aumento de la dosis en el 41 % de los pacientes. Se administró BALVERSA hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DoR), según lo determinado por el comité de revisión independiente enmascarado (BIRC) de acuerdo con RECIST v1.1.

La mediana de edad fue de 67 años (rango: 36 a 87 años), el 79 % eran hombres y el 74 % eran caucásicos. La mayoría de los pacientes (92 %) tenía un estado funcional inicial del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. El sesenta y seis por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales. Ochenta y cuatro (97 %) pacientes recibieron al menos cisplatino o carboplatino previamente. El 56 % de los pacientes solo recibió regímenes previos basados en cisplatino, el 29 % recibió solo regímenes previos basados en carboplatino y el 10 % recibió regímenes basados en cisplatino y carboplatino. Tres (3 %) pacientes tuvieron progresión de la enfermedad después de una terapia neoadyuvante o adyuvante previa que contenía platino solamente. El veinticuatro por ciento de los pacientes habían sido tratados con terapia anti PD-L1/PD-1.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7 y la Tabla 8. La tasa de respuesta general fue del 32.2 %. Las personas que respondieron incluyeron pacientes que previamente no habían respondido a la terapia anti PD-L1/PD-1.

Tabla 7: Resultados de eficacia

Criterio de valoración	Evaluación de BIRC ^a
	N=87
ORR (IC del 95 %)	32.2 % (22.4, 42.0)
Respuesta completa (CR)	2.3 %
Respuesta parcial (PR)	29.9 %
DoR mediana en meses (IC del 95 %)	5.4 (4.2, 6.9)

^a BIRC: Comité de revisión independiente enmascarado

ORR = CR + PR

IC = intervalo de confianza

Tabla 8: Resultados de eficacia por alteración genética del 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 de revisión independiente enmascarado

^b Ambas personas que respondieron tenían fusión de FGFR3-TACC3_V1

^c Se informa un paciente con fusión de FGFR2-CASP7/

FGFR3-TACC3_V3 tanto en la fusión de FGFR2 como en la fusión de FGFR3 arriba

ORR = CR + PR

IC = intervalo de confianza

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

- comprimidos de 3 mg: Amarillos, redondos, biconvexos, recubiertos, grabado con la leyenda “3” en un lado y con "EF" en el otro.
 - Envase de 56 comprimidos con cierre a prueba de niños (NDC 59676-030-56).
 - Envase de 84 comprimidos con cierre a prueba de niños (NDC 59676-030-84).
- comprimidos de 4 mg: Anaranjados, redondos, biconvexos, recubiertos, grabado con la leyenda “4” en un lado y con "EF" en el otro.
 - Envase de 28 comprimidos con cierre a prueba de niños (NDC 59676-040-28).
 - Envase de 56 comprimidos con cierre a prueba de niños (NDC 59676-040-56).
- comprimidos de 5 mg: Marrones, redondos, biconvexos, recubiertos, grabado con la leyenda “5” en un lado y con "EF" en el otro.
 - Envase de 28 comprimidos con cierre a prueba de niños (NDC 59676-050-28).

Conservar entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F); variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada USP*].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Indíquelo al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Alteraciones genéticas del FGFR: indique a los pacientes que es necesaria la evidencia de una mutación o fusión genética de FGFR3 o FGFR2 susceptible dentro de la muestra de tumor para identificar a los pacientes para quienes el tratamiento está indicado [consulte *Posología y forma de administración (2.1)*].

Trastornos oculares: indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan cambios en la visión [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Para prevenir o tratar los ojos secos, aconseje a los pacientes que usen sustitutos de lágrimas artificiales, geles o ungüentos hidratantes o lubricantes para los ojos con frecuencia, al menos cada 2 horas durante las horas de vigilia [consulte *Posología y forma de administración (2.3)*].

Trastornos de la piel, las mucosas o las uñas: indique a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan trastornos progresivos o intolerables de la piel, las mucosas o las uñas [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Comprimidos de BALVERSA® (erdafitinib)

Hiperfosfatemia: indique a los pacientes que su proveedor de atención médica evaluará su nivel de fosfato sérico entre 14 y 21 días después de iniciar el tratamiento y ajustará la dosis si es necesario [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Durante este período inicial de evaluación del fosfato, aconseje a los pacientes que eviten el uso concomitante con agentes que pueden alterar los niveles de fosfato sérico. Indique a los pacientes que, después del período inicial de evaluación de fosfato, se debe realizar un control mensual del nivel de fosfato para detectar hiperfosfatemia durante el tratamiento con BALVERSA [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Interacciones farmacológicas: indique a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre y los productos a base de hierbas [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1, 7.2)*].

Instrucciones de dosificación: indique a los pacientes que traguen los comprimidos enteros una vez al día con o sin alimentos. Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar BALVERSA, indique a los pacientes que tomen la próxima dosis al día siguiente [consulte *Posología y forma de administración (2.1)*].

Omisión de dosis: si se omite una dosis, aconseje a los pacientes que la tomen lo antes posible. Reanude el horario regular de dosis diaria de BALVERSA al día siguiente. No deben tomarse comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida [consulte *Posología y administración (2.3)*].

Toxicidad embrionaria-fetal: se debe asesorar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de reproducción acerca del posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres que informen a sus proveedores de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)* y *Uso en Poblaciones específicas (8.1)*]. Indique a las pacientes con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de la última dosis de BALVERSA. Indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de la última dosis de BALVERSA [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia: indique a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con BALVERSA y durante un mes después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Producto de Suiza

Fabricado para:
Productos Janssen, LP
Horsham, PA 19044

Con licencia de Astex Therapeutics Limited.

©2019 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
BALVERSA®
(erdafitinib) comprimidos

¿Qué es BALVERSA?

BALVERSA es un medicamento recetado que se usa 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 probado al menos otro medicamento de quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ya no funciona.

Su proveedor de atención médica examinará su cáncer para detectar ciertos tipos de genes FGFR anormales y se asegurará de que BALVERSA sea adecuado para usted.

Se desconoce si BALVERSA es seguro y eficaz para niños.

Antes de tomar BALVERSA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, incluido si:

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

Mujeres con capacidad de reproducción:

- Es posible que su proveedor de atención médica le haga una prueba de embarazo antes de que comience el tratamiento con BALVERSA.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis de BALVERSA. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser correctos para usted.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo.

Hombres y mujeres con capacidad de reproducción:

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz cuando sea sexualmente activo y durante el tratamiento con BALVERSA y durante 1 mes después de la última dosis.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. No amamante durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis de BALVERSA.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debo tomar BALVERSA?

- Tome BALVERSA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Tome BALVERSA 1 vez al día.
- Trague los comprimidos de BALVERSA enteros con o sin alimentos.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis de BALVERSA, suspender temporalmente o suspender por completo el tratamiento si tiene ciertos efectos secundarios.
- Si omite una dosis de BALVERSA, tómelo lo antes posible el mismo día. Tome su dosis habitual de BALVERSA al día siguiente. No tome más BALVERSA de lo prescrito para compensar una dosis omitida.
- Si vomita después de tomar BALVERSA, no tome otro comprimido de BALVERSA. Tome su dosis habitual de BALVERSA al día siguiente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BALVERSA?

BALVERSA puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Problemas oculares.** Los problemas oculares son comunes con BALVERSA pero también pueden ser graves. Los problemas oculares incluyen ojos secos o inflamados, córnea inflamada (parte frontal del ojo) y trastornos de la retina, una parte interna del ojo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta visión borrosa, pérdida de la visión u otros cambios visuales. Para prevenir los ojos secos, debe utilizar sustitutos de lágrimas artificiales, geles o ungüentos hidratantes o lubricantes para los ojos, al menos cada 2 horas durante las horas de vigilia. Durante el tratamiento con BALVERSA, su proveedor de atención médica lo enviará a consultar a un oftalmólogo.
- **Niveles altos de fosfato en la sangre (hiperfosfatemia).** La hiperfosfatemia es común con BALVERSA, pero también puede ser grave. Su proveedor de atención médica controlará su nivel de fosfato en sangre entre 14 y 21 días después de comenzar el tratamiento con BALVERSA, y luego mensualmente, y puede cambiar su dosis si es necesario.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de BALVERSA se incluyen los siguientes:

- úlceras en la boca
- sensación de cansancio
- cambio en la función renal
- diarrea
- sequedad de boca
- uñas separadas del lecho o mala formación de la uña
- cambio en la función hepática
- niveles bajos de sal (sodio)
- falta de apetito
- cambio en el sentido del gusto
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- piel seca
- ojos secos
- pérdida de cabello
- enrojecimiento, hinchazón, descamación o sensibilidad, principalmente en las manos o los pies ("síndrome mano-pie")
- estreñimiento
- dolor en el área del estómago (abdominal)
- náuseas
- dolor muscular

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún problema en las uñas o en la piel, incluidas las uñas que se separan del lecho ungueal, dolor en las uñas, sangrado de las uñas, rotura de las uñas, cambios de color o textura en las uñas, piel infectada alrededor de la uña, sarpullido con picazón en la piel, piel seca o grietas en la piel.

BALVERSA puede afectar la fertilidad en mujeres que pueden quedar embarazadas. Hable con su proveedor de atención médica si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BALVERSA. Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar BALVERSA?

- Almacene los comprimidos de BALVERSA a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).

Mantenga BALVERSA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de BALVERSA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No use BALVERSA para una afección para la cual no fue recetado. No ofrezca BALVERSA a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Si desea obtener más información, hable con el proveedor de atención médica. Puede pedir a su proveedor de atención médica información sobre BALVERSA que está dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de BALVERSA?

Ingrediente activo: erdafitinib

Ingredientes inactivos:

Núcleo del comprimido: Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (de origen vegetal), manitol, meglumina y celulosa microcristalina.

Recubrimiento (Opadry amb II): Monocaprilcaprato de glicerol tipo I, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo (solo para los comprimidos anaranjados y marrones), óxido ferroso-férrico/óxido de hierro negro (solo para los comprimidos marrones).

Fabricado por: Janssen-Cilag SpA, Latina, Italia

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044

© 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, llame a Janssen Products, LP al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o visite www.BALVERSA.com.

La información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Publicado: Abril de 2020