



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-104323732-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-104323732-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BALVERSA / ERDAFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERDAFITINIB 3 mg – 4 mg – 5 mg; aprobado por Certificado N° 59.671.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BALVERSA / ERDAFITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ERDAFITINIB 3 mg – 4 mg – 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-00147202-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-138772545-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.671, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-104323732-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.01.30 12:37:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.30 12:37:32 -03:00

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

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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), que:

- tiene alteraciones genéticas de FGFR3 o FGFR2 susceptibles, y
- ha progresado durante o después de al menos una línea previa de quimioterapia conteniendo platino, incluso dentro de los 12 meses de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante conteniendo platino.

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

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

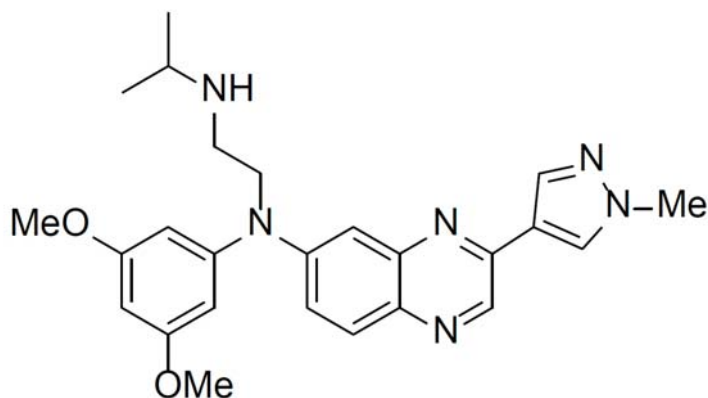
HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

## 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 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 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 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 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*

Erdafitinib aumentó el nivel de fosfato sérico como consecuencia de la inhibición de FGFR. BALVERSA® debería aumentarse a la dosis máxima recomendada para alcanzar niveles de fosfato sérico de 5,5 mg/dl - 7,0 mg/dl en los primeros ciclos con dosis diarias continuas (Ver

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

“Posología y forma de administración – Modificación de dosis por reacciones adversas”).

En los ensayos clínicos de erdafitinib, el uso de drogas que pueden aumentar los niveles de fosfato sérico, tales como suplementos de fosfato de potasio, suplementos de vitamina D, antiácidos, enemas o laxantes que contienen fosfato y medicamentos que se sabe que contienen fosfato como excipiente estaban prohibidos a menos que no existieran alternativas. Para manejar el aumento de fosfato, se permitieron los quelantes de fosfato. Debe evitarse el uso concomitante con agentes que puedan modificar los niveles de fosfato sérico antes del período de aumento de la dosis inicial en función de los niveles de fosfato sérico (Ver “Interacciones medicamentosas – Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA®”).

## **Farmacocinética**

Luego de la administración de 8 mg una vez al día, la media (coeficiente de variación [CV%]) de la concentración plasmática máxima observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el área bajo la curva ( $AUC_{tau}$ ) y la concentración plasmática mínima observada ( $C_{m\acute{i}n}$ ) 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 y repetida, la exposición a erdafitinib (concentración plasmática máxima observada [ $C_{m\acute{a}x}$ ] y el área bajo la curva [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 y la 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 farmacocinética de erdafitinib luego de la administración de alimentos ricos en grasas y altos en calorías (800 calorías a 1000 calorías con aproximadamente un 50% de contenido calórico total proveniente de grasas) en sujetos sanos.

### Distribución

El volumen promedio aparente de distribución de erdafitinib fue 29 l en los pacientes. La unión a proteínas de erdafitinib fue del 99,8% 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 en los pacientes. La vida media efectiva promedio de erdafitinib fue 59 horas en los pacientes.

### 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

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

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 tendencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en función de la edad (21 - 88 años), sexo, raza, peso corporal (36 - 132 kg), insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) (TFGe [tasa de filtrado glomerular estimada, usando la ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal] de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

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

#### Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

##### *Inhibidores moderados de CYP2C9:*

Los índices promedio de erdafitinib (IC del 90%) para la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>inf</sub> fueron 121% (99,9; 147) y 148% (120; 182), respectivamente, cuando se coadministró con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP2C9 y CYP3A4, con respecto a erdafitinib solo.

##### *Inhibidores potentes de CYP3A4:*

Los índices promedio de erdafitinib (IC del 90%) para la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>inf</sub> fueron 105% (86,7; 127) y 134% (109; 164), respectivamente, cuando se coadministró con itraconazol (un potente inhibidor de CYP3A4 e inhibidor de P-gp) en relación con erdafitinib solo.

##### *Inductores potentes de CYP3A4/2C9:*

Las simulaciones sugirieron que la rifampicina (un potente inductor de CYP3A4/2C9) puede disminuir significativamente la C<sub>máx</sub> y el AUC de erdafitinib.

#### *Estudios in vitro*

##### *Sustratos de CYP:*

Erdafitinib es un inhibidor dependiente del tiempo y un inductor de CYP3A4. Se desconoce el efecto de erdafitinib en un sustrato sensible 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 (por ejemplo, antiácidos, antagonistas de H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) afecten la biodisponibilidad de erdafitinib.

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

## 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 los niveles de fosfato (PO<sub>4</sub>) en suero y la tolerabilidad 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 <sup>ra</sup> reducción	2 <sup>da</sup> reducción	3 <sup>ra</sup> reducción	4 <sup>ta</sup> reducción	5 <sup>ta</sup> reducción
-------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



	de la dosis	de la dosis	de la dosis	de la dosis	de la dosis
<b>9 mg</b> (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
<b>8 mg</b> (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®
<b>Hiperfosfatemia</b>	
En todos los pacientes, restringir la ingesta de fosfatos a 600 - 800 mg diarios. Si el fosfato sérico es superior a 7,0 mg/dl, considerar agregar un quelante 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)	Continuar con la dosis actual de BALVERSA®.
7,0 - 9,0 mg/dl (2,3 - 2,9 mmol/l)	Suspender BALVERSA® junto con evaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a < 5,5 mg/dl (o al nivel basal). Luego, reiniciar BALVERSA® en el mismo nivel de dosis. Puede implementarse una reducción de la dosis para hiperfosfatemia que dure > 1 semana.
> 9,0 mg/dl (> 2,9 mmol/l)	Suspender BALVERSA® junto con evaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a < 5,5 mg/dl (o al nivel basal). Luego, podría reiniciar BALVERSA® en 1 nivel de dosis más bajo.
> 10,0 mg/dl (> 3,2 mmol/l) o alteración significativa en la función renal inicial o hipercalcemia de Grado 3	Suspender BALVERSA® junto con evaluaciones semanales hasta que el nivel vuelva a < 5,5 mg/dl (o al nivel basal). Luego, reiniciar BALVERSA® en 2 niveles de dosis más bajos.
<b>Retinopatía serosa central/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RSC/DEPR)</b>	
Grado 1: Asintomático; sólo observaciones clínicas o diagnósticas	Suspender hasta la resolución. Si se resuelve en 4 semanas, reanudar en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Luego, si no recurre durante un mes, debe considerarse el aumento la dosis. Si se mantiene estable durante 2 exámenes oftalmológicos consecutivos pero no se resuelve, reanudar en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Grado 2: Agudeza visual de 20/40 o mejor o ≤ 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio	Debe suspenderse hasta su resolución. Si se resuelve en 4 semanas, puede reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Grado 3: Agudeza visual peor que 20/40 o >3 líneas de disminución de la visión desde el inicio	Debe suspenderse hasta su resolución. Si se resuelve en 4 semanas, puede reanudarse en dos niveles de dosis más bajos. Si reaparece, debe considerarse la interrupción permanente.
Grado 4: Agudeza visual de 20/200 o peor en el ojo afectado	Debe interrumpirse en forma permanente.
<b>Otras reacciones adversas<sup>a</sup></b>	
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.

<sup>a</sup> Ajuste 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, v4.03).

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



## 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.

Se reportó RSC/DEPR en un 25% de los pacientes tratados con BALVERSA®, con un tiempo mediano hasta la primera aparición de 50 días. Se informó RSC/DEPR de Grado 3, con afectación del campo visual central, en un 3% de los pacientes. RSC/DEPR se resolvió en un 13% de los pacientes y continuó en un 13% de los pacientes al corte de datos del estudio. RSC/DEPR provocó interrupciones y reducciones de dosis en un 9% y un 14% de los pacientes, respectivamente, y 3% de los pacientes discontinuaron BALVERSA®.

Ocurrieron síntomas de ojo seco en un 28% de los pacientes durante el tratamiento con BALVERSA® que fueron de Grado 3 en un 6% de los pacientes. 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.

BALVERSA® debe suspenderse ante la aparición de RSC y debe discontinuarse de forma permanente si no se resuelve dentro de 4 semanas o si tiene una severidad de Grado 4. En caso de reacciones adversas oculares, deben observarse las pautas sobre modificación de la dosis (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”). Se reportó hiperfosfatemia como reacción adversa en el 76% de los pacientes tratados con BALVERSA®. La mediana del tiempo de aparición de hiperfosfatemia de cualquier grado fue 20 días (rango: 8 - 116) después de iniciar BALVERSA®. El treinta y dos por ciento de los pacientes recibió quelantes de fosfato durante el tratamiento con BALVERSA®. La calcinosis cutánea, calcifilaxis no urémica y calcificación vascular se han observado en el 0.3% de los pacientes tratados con BALVERSA®.

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

Monitorear la hiperfosfatemia durante todo el tratamiento. En todos los pacientes, restringir la ingesta de fosfato a 600-800 mg diarios. 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 <5,5 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.

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 o FGFR2, 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).

Las reacciones adversas (RAs) más comunes, incluidas las alteraciones en los resultados de laboratorio (≥20%) fueron fosfato aumentado, estomatitis, fatiga, creatinina aumentada, diarrea, boca seca, onicólisis, alanina aminotransferasa aumentada, fosfatasa alcalina aumentada, sodio

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

disminuido, apetito disminuido, albúmina disminuida, disgeusia, hemoglobina disminuida, piel seca, aspartato aminotransferasa aumentada, magnesio disminuido, ojo seco, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, estreñimiento, fosfato disminuido, dolor abdominal, calcio aumentado, náuseas y dolor musculoesquelético. Las RAs más comunes de grado 3 o mayor (>1%) fueron estomatitis, distrofia de uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, paroniquia, alteraciones de las uñas, queratitis, onicólisis e hiperfosfatemia.

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

Se presentaron reacciones adversas serias en un 41% de los pacientes, incluidos los trastornos oculares (10%).

La interrupción permanente debido a una reacción adversa se produjo en un 13% de los pacientes. Los motivos más frecuentes de interrupción permanente incluyeron trastornos oculares (6%).

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

Hubo reducciones de dosis en un 53% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes de reducciones de dosis incluyeron trastornos oculares (23%), estomatitis (15%), hiperfosfatemia (7%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (7%), paroniquia (7%) y distrofia de uñas (6%).

La Tabla 3 presenta RAs reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con BALVERSA® en dosis de 8 mg una vez al día.

**Tabla 3: 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 (%)
<b>Cualquiera</b>	100	67
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	92	24
Estomatitis	56	9
Diarrea	47	2
Boca seca	45	0
Estreñimiento	28	1
Dolor abdominal <sup>a</sup>	23	2
Náuseas	21	1
Vómitos	13	2
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	90	16
Disminución del apetito	38	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	69	13
Fatiga <sup>b</sup>	54	10
Pirexia	14	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	75	16
Onicólisis <sup>c</sup>	41	10
Piel seca <sup>d</sup>	34	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	26	6
Alopecia	26	0
Decoloración de uñas	11	0
<b>Trastornos oculares</b>	62	11
Ojo seco <sup>e</sup>	28	6

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

Visión borrosa	17	0
Aumento de lagrimeo	10	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	57	5
Disgeusia	37	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>	56	20
Paroniquia	17	3
Infección de las vías urinarias	17	6
Conjuntivitis	11	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	40	7
Dolor orofaríngeo	11	1
Disnea <sup>f</sup>	10	2
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	38	10
Hematuria	11	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	31	0
Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>	20	0
Artralgia	11	0
<b>Investigaciones</b>	44	5
Peso disminuido <sup>h</sup>	16	0

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen

<sup>b</sup> Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar general

<sup>c</sup> Incluye onicólisis, onicoclasia, alteraciones de uñas, distrofia de uñas y estrías en las uñas

<sup>d</sup> Incluye piel seca y xerostomía

<sup>e</sup> Incluye ojo seco, xeroftalmia, queratitis, sensación de cuerpo extraño y erosión corneal

<sup>f</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, molestias musculoesqueléticas, dolor musculoesquelético, dolor de pecho musculoesquelético, dolor en el cuello, dolor en extremidades

<sup>h</sup> Incluye disminución de peso y caquexia

**Tabla 4: Alteraciones en los resultados de laboratorio informadas en  $\geq 10\%$  (de cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (de grado 3-4) de los pacientes**

Alteraciones en los resultados de laboratorio	BALVERSA® 8 mg diarios (N=86 <sup>a</sup> )	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
<b>Hematología</b>		
Hemoglobina disminuida	35	3
Plaquetas disminuidas	19	1
Leucocitos disminuidos	17	0
Neutrófilos disminuidos	10	2
<b>Química</b>		
Fosfato aumentado	76	1
Creatinina aumentada	52	5
Sodio disminuido	40	16
Alanina aminotransferasa aumentada	41	1
Fosfatasa alcalina aumentada	41	1
Albúmina disminuida	37	0
Aspartato aminotransferasa aumentada	30	0
Magnesio disminuido	30	1
Fosfato disminuido	24	9
Calcio aumentado	22	3
Potasio aumentado	16	0
Glucosa en ayunas disminuída	10	0

<sup>a</sup> Uno de los 87 pacientes no tenía pruebas de laboratorio.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de otros medicamentos sobre BALVERSA®

La Tabla 5 resume las interacciones medicamentosas que afectan la exposición de BALVERSA®

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

o el nivel de fosfato sérico y su manejo clínico.

**Tabla 5: Interacciones medicamentosas que afectan a BALVERSA®**

<b>Inhibidores moderados de CYP2C9 o inhibidores potentes CYP3A4</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La coadministración de BALVERSA® con inhibidores moderados de CYP2C9 o inhibidores potentes de CYP3A4 aumenta las concentraciones plasmáticas de erdafitinib (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).</li> <li>El aumento de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar un aumento de la toxicidad relacionada con el medicamento (Ver “Advertencias y precauciones”).</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar terapias alternativas que no sean inhibidores moderados de CYP2C9 o inhibidores potentes de CYP3A4 durante el tratamiento con BALVERSA®.</li> <li>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, puede aumentarse la dosis BALVERSA® ante la ausencia de toxicidad relacionada con el medicamento.</li> </ul>
<b>Inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración simultánea de BALVERSA® con inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4 puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de erdafitinib (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).</li> <li>La disminución de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar una disminución de la actividad.</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debe evitarse la coadministración de inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4 con BALVERSA®.</li> </ul>
<b>Inductores moderados de CYP2C9 o CYP3A4</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La coadministración de BALVERSA® con inductores moderados de CYP2C9 o CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de erdafitinib (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).</li> <li>La disminución de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib puede provocar una disminución de la actividad.</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si debe coadministrarse un inductor moderado de CYP2C9 o CYP3A4 al inicio del tratamiento con BALVERSA®, debe administrarse la dosis de BALVERSA® según lo recomendado (8 mg una vez al día con posibilidades de aumentar a 9 mg una vez al día en función de los niveles de fosfato sérico en los Días 14 a 21 y la tolerabilidad).</li> <li>Si se requiere la coadministración de un inductor moderado de CYP2C9 o CYP3A4 después del período de aumento de la dosis inicial en función de los niveles de fosfato sérico y la tolerabilidad, aumentar la dosis de BALVERSA® hasta 9 mg.</li> <li>Cuando se interrumpe el tratamiento con un inductor moderado de CYP2C9 o CYP3A4, continuar con la administración de BALVERSA® en la misma dosis, ante la ausencia de toxicidad relacionada con el medicamento.</li> </ul>
<b>Agentes que modifican el nivel de fosfato sérico</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>La coadministración de BALVERSA® con otros agentes que modifican el nivel de fosfato en suero puede aumentar o</li> </ul>

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



Impacto clínico	<p>disminuir los niveles de fosfato en suero (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacodinamia”).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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”).</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>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”).</li> </ul>

### Efecto de BALVERSA® sobre otros medicamentos

La Tabla 6 resume el efecto de BALVERSA® en otros medicamentos y su manejo clínico.

**Tabla 6: Interacciones medicamentosas de BALVERSA® que afectan a otros medicamentos**

<b>Sustratos de CYP3A4</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La coadministración de BALVERSA® con sustratos de CYP3A4 puede alterar las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).</li> <li>La modificación de las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 puede provocar una pérdida de actividad o un aumento de la toxicidad de los sustratos de CYP3A4.</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debe evitarse la coadministración de BALVERSA® con sustratos sensibles de CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos.</li> </ul>
<b>Sustratos de OCT2</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La coadministración de BALVERSA® con sustratos de OCT2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de OCT2 (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).</li> <li>El aumento de las concentraciones plasmáticas de sustratos de OCT2 puede provocar un aumento de la toxicidad de los sustratos de OCT2.</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar terapias alternativas que no sean con sustratos de OCT2 o bien considerar la posibilidad de reducir la dosis de sustratos de OCT2 (por ejemplo, metformina) en función de la tolerabilidad.</li> </ul>
<b>Sustratos de glucoproteína P (P-gp)</b>	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>La coadministración de BALVERSA® con sustratos de P-gp puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de P-gp (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).</li> <li>El aumento de las concentraciones plasmáticas de sustratos de P-gp puede provocar un aumento de la toxicidad de los sustratos de P-gp.</li> </ul>
Manejo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



## **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  $\geq 4$  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**

### Pruebas de embarazo

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

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

BALVERSA® puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. 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 (Ver “Uso en poblaciones específicas – Embarazo”).

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

### *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 (Ver “Uso en poblaciones específicas – Embarazo”).

### 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 416 pacientes tratados con BALVERSA® en los estudios clínicos el 45% tenía 65 años de edad o más, y el 12% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes (Ver “Estudios clínicos”).

### **Insuficiencia renal**

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 30 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (Ver “Propiedades farmacológicas”).

### **Insuficiencia hepática**

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (Ver “Propiedades farmacológicas”).

### **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**

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

## 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

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 receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés) 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 tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) 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.

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7 y en la Tabla 8. La tasa de respuesta global 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 7: Resultados de eficacia**

Criterio de valoración	Evaluación de BIRC <sup>a</sup>
	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)

<sup>a</sup> BIRC: Comité Independiente de Revisión Ciega

ORR = RC + RP

IC = intervalo de confianza

**Tabla 8: Resultados de eficacia por alteración genética de FGFR**

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

<sup>a</sup> BIRC: Comité Independiente de Revisión Ciega

<sup>b</sup> Los dos sujetos que respondieron al tratamiento tenían fusión de FGFR3-TACC3\_V1

<sup>c</sup> 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 o FGFR2 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

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

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 [consulte la sección *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

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



“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”)

## 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, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.671

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

® Marca Registrada

### Fecha de última revisión:

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



Producto: BALVERSA®  
Nro de registro: 59.671



Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PI\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

Página 48 de 48



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-104323732- JANSSEN - Prospectos - Certificado N59.671.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.01.02 09:34:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.02 09:34:26 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

#### AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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 de quimioterapia con platino y 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 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.

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PIL\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

**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.

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PIL\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

**Los efectos adversos más comunes de BALVERSA® incluyen:**

- Aftas
- Cansancio
- Cambios en la función renal
- Diarrea
- Boca seca
- Uñas separadas de la base o mala formación de las uñas
- Cambios en la función hepática
- Bajos niveles de sal (sodio)
- Disminución del apetito
- Cambio en el gusto
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- Piel seca
- Ojos secos
- Caída del cabello
- Enrojecimiento, inflamación, descamación o sensibilidad, principalmente en las manos o pies (“síndrome mano-pie”)
- Estreñimiento
- Dolor de barriga (abdominal)
- Náuseas
- Dolor muscular

Informe al médico de inmediato si presenta problemas en las uñas o en la piel, incluso si se 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®. Para obtener información adicional, consulte al médico. 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®.**

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PIL\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

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, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.671

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PIL\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es



Producto: BALVERSA®  
Nro de registro: 59.671



Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

**Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:**

Specialist: NP

MAF revision: GZ

QC: ALR

HA approval date:

AR\_ERDA\_TAB\_PIL\_USPI Sep-22\_V2.0+D\_es

Página 10 de 48



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-104323732- JANSSEN - inf pacientes - Certificado N59.671

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.27 08:26:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.27 08:26:11 -03:00