

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Balversa 3 mg comprimidos recubiertos con película
Balversa 4 mg comprimidos recubiertos con película
Balversa 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Balversa 3 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de erdafitinib.

Balversa 4 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de erdafitinib.

Balversa 5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de erdafitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de 3 mg
Comprimido recubierto con película de color amarillo, redondo, biconvexo, de 7,6 mm de diámetro, grabado con “3” en una cara y “EF” en la otra.

Comprimidos de 4 mg
Comprimido recubierto con película de color naranja, redondo, biconvexo, de 8,1 mm de diámetro, grabado con “4” en una cara y “EF” en la otra.

Comprimidos de 5 mg
Comprimido recubierto con película de color marrón, redondo, biconvexo, de 8,6 mm de diámetro, grabado con “5” en una cara y “EF” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Balversa en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) irreseccable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irreseccable o metastásico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Balversa debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Antes de tomar Balversa, el médico debe confirmar la existencia de alteraciones genéticas específicas del FGFR3 (ver sección 5.1) evaluadas por medio de un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (IVD) con marcado CE con el fin correspondiente al que está destinado. Si no hay ningún dispositivo IVD con marcado CE disponible, deberá utilizarse una prueba validada alternativa.

Posología

La dosis inicial recomendada de Balversa es de 8 mg por vía oral una vez al día.

Esta dosis se debe mantener y la concentración sérica de fosfato se debe evaluar entre los días 14 y 21 después del inicio el tratamiento. Aumentar la dosis a 9 mg una vez al día si la concentración sérica de fosfato es < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) y no se observa toxicidad relacionada con el fármaco. Si la concentración sérica de fosfato es de 9,0 mg/dl o más elevada, siga las modificaciones de dosis de la Tabla 2. Después del día 21 no se utilizará la concentración sérica de fosfato para guiar la decisión de aumentar la dosis.

Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar Balversa, la siguiente dosis se debe tomar al día siguiente.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida de tomar una dosis de Balversa, se debe tomar lo antes posible. La pauta posológica diaria habitual de Balversa se debe reanudar al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Reducción de la dosis y gestión de las reacciones adversas

Ver la pauta recomendada de reducción de dosis en las tablas 1 a 5.

Tabla 1: Pauta de reducción de dosis de Balversa

Dosis	1. ^a reducción de la dosis	2. ^a reducción de la dosis	3. ^a reducción de la dosis	4. ^a reducción de la dosis	5. ^a reducción de la dosis
9 mg → (p. ej., tres comprimidos de 3 mg)	8 mg (p. ej., 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)	Parada
8 mg → (p. ej., 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)	Parada	

Manejo de la hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un efecto farmacodinámico transitorio previsto en los inhibidores del FGFR (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Las concentraciones de fosfato se deben evaluar antes de la primera dosis y luego monitorizar una vez al mes. Para concentraciones elevadas de fosfato en pacientes tratados con Balversa, se deben seguir las directrices de modificación de la dosis de la Tabla 2. En caso de concentraciones persistentemente elevadas de fosfato, se debe considerar añadir un quelante del fosfato sin calcio (p. ej., carbonato de sevelámero) según sea necesario (ver Tabla 2).

Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis basadas en las concentraciones séricas de fosfato con el uso de Balversa después del aumento de la dosis

Concentración sérica de fosfato	Manejo de Balversa
En caso de concentraciones de fosfato $\geq 5,5$ mg/dl (1,75 mmol/l), limitar la ingesta de fosfato a 600-800 mg/día.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Continuar con la dosis actual de Balversa.

7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	<p>Continuar el tratamiento con Balversa.</p> <p>Iniciar el quelante de fosfato con alimentos hasta que la concentración de fosfato sea < 7,00 mg/dl.</p> <p>La dosis se debe reducir si se mantiene una concentración sérica de fosfato de $\geq 7,00$ mg/dl durante un período de 2 meses o si aparecen acontecimientos adversos adicionales o trastornos electrolíticos adicionales relacionados con hiperfosfatemia prolongada.</p>
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	<p>Interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7,00 mg/dl (se recomienda monitorizar semanalmente).</p> <p>Iniciar el quelante de fosfato con alimentos hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a < 7,00 mg/dl.</p> <p>Reiniciar el tratamiento a la misma dosis (ver Tabla 1).</p> <p>Se debe realizar una reducción de la dosis si se mantiene una concentración sérica de fosfato de $\geq 9,00$ mg/dl durante 1 mes o en presencia de acontecimientos adversos o trastornos electrolíticos adicionales relacionados con la hiperfosfatemia prolongada.</p>
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	<p>Interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7,00 mg/dl (se recomienda un análisis semanal).</p> <p>Reiniciar el tratamiento con el primer nivel de reducción de dosis (ver Tabla 1).</p> <p>Si la concentración sérica de fosfato de $\geq 10,00$ mg/dl se mantiene durante > 2 semanas, el tratamiento con Balversa se suspenderá definitivamente.</p> <p>Control médico de los síntomas según proceda clínicamente (ver sección 4.4).</p>
Alteración significativa de la función renal basal o hipocalcemia de grado 3 debida a la hiperfosfatemia.	<p>Balversa se debe suspender definitivamente.</p> <p>Control médico según proceda clínicamente.</p>

Manejo de los trastornos oculares

El tratamiento con Balversa debe suspenderse definitivamente o modificarse en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3: Directrices para el manejo de los trastornos oculares con el uso de Balversa

Clasificación de la gravedad	Manejo de las dosis de Balversa
Grado 1 Asintomáticos o con síntomas leves; observaciones clínicas o diagnósticas exclusivamente, o prueba de la rejilla de Amsler anómala.	<p>Derivar al paciente para un examen oftalmológico (EO). Si no se puede realizar un EO en un plazo de 7 días, interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que se pueda realizar el EO.</p> <p>Si no hay signos de toxicidad ocular en el EO, continuar con Balversa a la misma dosis.</p> <p>Si el diagnóstico en el EO es queratitis o alteración retiniana (p. ej., RSC^a), interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que se solucione. Si es reversible en 4 semanas en el EO, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.</p>

	Al reanudar el tratamiento con Balversa, monitorizar la aparición de recidivas cada 1-2 semanas durante un mes y como esté clínicamente indicado en lo sucesivo. Considerar un nuevo aumento de la dosis si no se produce recidiva.
Grado 2 Síntomas moderados; limitación de las actividades cotidianas (AC) propias de la edad.	Interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Balversa y derivar para un EO. Si no se observa evidencia de toxicidad ocular, reanudar el tratamiento con erdafitinib con la dosis inmediatamente inferior tras la resolución. Si se resuelve (resolución completa o estabilización y ausencia de síntomas) en 4 semanas según el EO, reanudar Balversa con el nivel de dosis inmediatamente inferior. Al reanudar el tratamiento con Balversa, vigilar la aparición de recidivas cada 1-2 semanas durante un mes y cuando esté clínicamente indicado en lo sucesivo.
Grado 3 Síntomas graves o clínicamente significativos, pero sin amenaza inmediata de la visión; limitación de cuidado personal en las actividades cotidianas.	Interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Balversa y derivar para un EO. Si se resuelve (resolución completa o estabilización y ausencia de síntomas) en 4 semanas, se puede reanudar Balversa a un nivel de dosis dos veces inferior. Al reanudar el tratamiento con Balversa, monitorizar la aparición de recidivas cada 1-2 semanas durante un mes y cuando esté clínicamente indicado en lo sucesivo. Considerar la suspensión definitiva de Balversa en caso de recidiva.
Grado 4 Consecuencias con un riesgo para la visión; ceguera (20/200 o peor).	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa. Supervisar hasta la completa resolución o estabilización.

^a RSC: retinopatía serosa central, ver sección 4.4

Alteraciones ungueales, cutáneas y mucosas

Con el uso de Balversa se han observado alteraciones en las uñas, la piel y las mucosas. El tratamiento con Balversa se debe suspender o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones de modificación de dosis en caso de reacciones adversas ungueales, cutáneas y mucosas con el uso de Balversa

Gravedad de la reacción adversa	Balversa
<i>Alteración ungueal</i>	<i>Manejo de las dosis de Balversa</i>
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Balversa y reevaluar en 1-2 semanas. Si es el primer episodio y se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial en un plazo de 2 semanas, reanudar con la misma dosis. Si el acontecimiento es recurrente o tarda más de 2 semanas en resolverse a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa y reevaluar en 1-2 semanas. Cuando se resuelva a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa.

<i>Piel seca y toxicidad cutánea</i>	
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa (durante un máximo de 28 días) y reevaluar semanalmente el estado clínico. Si se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa.
<i>Mucositis oral</i>	
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Interrumpir la administración de Balversa si el paciente presenta otras reacciones adversas concomitantes de grado 2 relacionadas con erdafitinib. Interrumpir el tratamiento con Balversa si el paciente ya ha recibido tratamiento sintomático durante más de una semana. Si se interrumpe la administración de Balversa, reevaluar en 1-2 semanas. Si este es el primer episodio de toxicidad y se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial en un plazo de 2 semanas, reanudar con la misma dosis. Si el acontecimiento es recurrente o tarda más de 2 semanas en resolverse a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa y reevaluar el estado clínico en 1-2 semanas. Si se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa.
<i>Boca seca</i>	
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa (durante un máximo de 28 días) y reevaluar semanalmente el estado clínico. Si se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.

Tabla 5: Recomendaciones de modificación de dosis para otras reacciones adversas con el uso de Balversa

Otras reacciones adversas^a	
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa hasta que la toxicidad se resuelva a grado 1 o a la situación inicial; a continuación, se puede reanudar Balversa en la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento.

^a Ajuste de la dosis basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAEv5.0).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada según los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales, (ver sección 5.2). No se dispone de datos sobre el uso de Balversa en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal grave se debe considerar un tratamiento alternativo (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos sobre el uso de Balversa en pacientes con insuficiencia hepática grave son

escasos. En pacientes con insuficiencia hepática grave se debe considerar un tratamiento alternativo (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes específicos en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Existen datos limitados en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

El uso de erdafitinib en la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma urotelial no es relevante.

Forma de administración

Balversa se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Se debe evitar el consumo de pomelo o naranjas amargas mientras se esté tomando Balversa debido a la potente inhibición del CYP3A4 (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos oculares

Antes de iniciar el tratamiento con Balversa, se debe realizar un examen oftalmológico inicial que incluya una prueba de rejilla de Amsler, oftalmoscopia, agudeza visual y, si es posible, una tomografía de coherencia óptica (TCO).

Balversa puede causar trastornos oculares, como retinopatía serosa central (RSC), que es un término agrupado en el que se incluye el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR) que da lugar a un defecto del campo visual (ver secciones 4.7 y 4.8). La incidencia global de la retinopatía serosa central fue mayor en los pacientes de ≥ 65 años (33,3 %) que en los menores de 65 años (28,8 %). Los episodios de DEPR se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes de ≥ 65 años (6,3 %) que en los menores de 65 años (2,1 %). Se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes de 65 o más años de edad y en aquellos con trastornos oculares clínicamente significativos, como trastornos retinianos, incluidos, entre otros, retinopatía serosa central, degeneración macular/retiniana, retinopatía diabética y desprendimiento de retina previo (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con Balversa, se produjeron síntomas de ojo seco en el 16,7 % de los pacientes, que fueron de grado 3 o 4 en el 0,3 % de los pacientes (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben recibir profilaxis para prevenir los ojos secos o tratamiento con emolientes oculares (por ejemplo, sustitutos de lágrima artificial, geles o pomadas oculares hidratantes o lubricantes) al menos cada 2 horas durante el día. Los síntomas graves de ojo seco relacionados con el tratamiento deben ser evaluados por el oftalmólogo.

Realizar exámenes oftalmológicos mensuales, incluida una prueba de la rejilla de Amsler durante los primeros 4 meses de tratamiento y cada 3 meses en lo sucesivo, y urgentemente en cualquier momento para detectar síntomas visuales (ver sección 4.2). Si se observa alguna anomalía, se seguirán las directrices de manejo de la Tabla 3. El examen oftalmológico debe incluir una evaluación de la agudeza visual, una exploración con lámpara de hendidura, una oftalmoscopia y una tomografía de coherencia óptica. Se monitorizará estrechamente con exámenes oftalmológicos clínicos a los pacientes que han reiniciado el tratamiento con Balversa tras un acontecimiento adverso ocular.

El tratamiento con Balversa se debe interrumpir cuando se produzca RSC y se debe suspender definitivamente el tratamiento si no se resuelve en 4 semanas o si la gravedad es de grado 4. En caso de reacciones adversas oculares, siga las directrices para la modificación de la dosis (ver sección 4.2, Gestión de los trastornos oculares).

Hiperfosfatemia

Balversa puede causar hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia prolongada puede provocar la mineralización de los tejidos blandos, calcinosis cutánea, calcifilaxis no urémica, hipocalcemia, anemia, hiperparatiroidismo secundario, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias. Se notificó hiperfosfatemia al principio del tratamiento con Balversa ocurriendo la mayoría de los acontecimientos en los primeros 3-4 meses y los acontecimientos de grado 3 en el primer mes.

Se debe monitorizar la aparición de hiperfosfatemia durante todo el tratamiento. La ingesta de fosfato en la dieta (600-800 mg diarios) se debe restringir y se debe evitar el uso concomitante de agentes que puedan elevar las concentraciones séricas de fosfato para concentraciones séricas de fosfato $\geq 5,5$ mg/dl (ver sección 4.2). No se recomienda administrar suplementos de vitamina D a los pacientes tratados con erdafitinib debido a su posible contribución a la elevación de las concentraciones séricas de fosfato y calcio.

Si el fosfato sérico es superior a 7,0 mg/dl, se considerará añadir un quelante de fosfato oral hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser de $< 7,0$ mg/dl. Se debe considerar la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Balversa en función de la duración y la gravedad de la hiperfosfatemia según se indica en la Tabla 2 (ver sección 4.2).

Uso con productos que prolongan el intervalo QT

Se recomienda precaución cuando se administre Balversa con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos con potencial de inducir *torsade de pointes*, como medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (como quinidina y disopiramida) o de la clase III (como amiodarona, sotalol e ibutilida), antibióticos macrólidos, ISRS (como citalopram y escitalopram), metadona, moxifloxacino y antipsicóticos (como haloperidol y tioridazina).

Hipofosfatemia

Se puede producir hipofosfatemia durante el tratamiento con Balversa. Las concentraciones séricas de fosfato se deben monitorizar durante el tratamiento con erdafitinib y las interrupciones de tratamiento. Si las concentraciones séricas de fosfato disminuyen por debajo de lo normal, se debe interrumpir el tratamiento hipofosfatemiante y las restricciones de fosfato en la dieta (si aplicase). La hipofosfatemia grave puede cursar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica. Para modificaciones de dosis, ver sección 4.2. Las reacciones de hipofosfatemia fueron de grado 3-4 en el 1,0 % de los pacientes.

Trastornos ungueales

El tratamiento con Balversa puede ocasionar trastornos ungueales como onicolisis, alteración del color de las uñas y paroniquia con mucha frecuencia (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidades ungueales. Se debe aconsejar a los pacientes un tratamiento preventivo, como prácticas correctas de higiene, un endurecedor de uñas de venta sin receta, según sea necesario y monitorización para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento con Balversa se debe interrumpir o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 4.

Trastornos cutáneos

El tratamiento con Balversa puede ocasionar trastornos cutáneos, como sequedad cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP), alopecia y prurito con mucha frecuencia (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser monitorizados y recibir cuidados adicionales, como evitar la exposición innecesaria a la luz solar y el uso excesivo de jabón y baños. Los pacientes deben utilizar productos hidratantes con regularidad y evitar los productos perfumados. El tratamiento con Balversa se debe interrumpir o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 4.

Reacciones de fotosensibilidad

Se debe tener precaución con la exposición al sol y usar ropa protectora y/o filtros solares debido al posible riesgo de reacciones de fototoxicidad asociadas al tratamiento con Balversa.

Trastornos de las mucosas

El tratamiento con Balversa puede ocasionar estomatitis y sequedad de la boca con mucha frecuencia (ver sección 4.8). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten atención médica si los síntomas empeoran. Se debe monitorizar a los pacientes y deben recibir cuidados adicionales, como una buena higiene oral, enjuagues con bicarbonato sódico 3 o 4 veces al día, según sea necesario, y evitar los alimentos picantes y/o ácidos. El tratamiento con Balversa se debe interrumpir o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, tal y como se describe en la Tabla 4.

Pruebas analíticas

Se han notificado elevaciones de la creatinina, hiponatremia, elevaciones de las transaminasas y anemia en pacientes en tratamiento con Balversa (ver sección 4.8). Se deben realizar hemogramas completos y perfiles de bioquímica sérica con regularidad durante el tratamiento con Balversa para monitorizar estos cambios.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En base al mecanismo de acción y los resultados de los estudios sobre la reproducción en animales, erdafitinib se considera embriotóxico y teratógeno (ver sección 5.3). Se debe informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces antes y durante el tratamiento y durante 1 mes después de la administración de la última dosis (ver sección 4.6). Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen un método anticonceptivo eficaz (p. ej., preservativo) y no donar ni conservar semen durante el tratamiento con Balversa y durante 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver sección 4.6).

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Balversa.

Combinación con inhibidores potentes o moderados del CYP2C9 o CYP3A4

El uso concomitante de Balversa con inhibidores moderados del CYP2C9 o inhibidores potentes del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis (ver sección 4.5).

Combinación con inductores potentes o moderados del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de Balversa con inductores potentes del CYP3A4. El uso concomitante de Balversa con inductores moderados del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis (ver sección 4.5).

Combinación con anticonceptivos hormonales

La administración concomitante de Balversa puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que estén utilizando anticonceptivos hormonales el uso alternativo de un anticonceptivo que no se vea afectado por los inductores enzimáticos (p. ej., dispositivo intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativo) durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver secciones 4.5 y 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Balversa

Inhibidores moderados del CYP2C9 o inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta con un inhibidor moderado del CYP2C9 o un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó la exposición a erdafitinib y puede aumentar la toxicidad relacionada con el fármaco. Los cocientes promedio de erdafitinib (IC del 90 %) para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} fueron del 121 % (99,9, 147) y del 148 % (120, 182), respectivamente, cuando se administró junto con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP2C9 y CYP3A4, en comparación con la monoterapia con erdafitinib. El valor de la $C_{m\acute{a}x}$ de erdafitinib fue del 105 % (IC del 90 %: 86,7, 127) y el AUC_{∞} fue del 134 % (IC del 90 %: 109, 164) cuando se administró en combinación con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp, en comparación con la monoterapia con erdafitinib. Considerar agentes alternativos con un potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si Balversa se administra junto a un inhibidor moderado del CYP2C9 o a un inhibidor potente del CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol, ceritinib, claritromicina, telitromicina, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodona, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarona o piperina), reducir la dosis de Balversa a la dosis inmediatamente inferior en función de la tolerancia (ver sección 4.2). Si se suspende definitivamente la administración del inhibidor moderado del CYP2C9 o del inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de Balversa puede ajustarse según se tolere (ver sección 4.4).

Se debe evitar el consumo de pomelo o naranjas amargas mientras se esté tomando Balversa debido a la potente inhibición del CYP3A4 (ver sección 4.2).

Inductores potentes o moderados del CYP3A4

La administración conjunta con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4 e inductor débil del CYP2C9, reduce la exposición a erdafitinib. Los cocientes promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} de erdafitinib fueron del 65,4 % (IC del 90 %: 60,8, 70,5) y 37,7 % (IC del 90 %: 35,4, 40,2), respectivamente, cuando se administró junto con carbamazepina en comparación con la monoterapia con erdafitinib. Evitar la administración conjunta de Balversa con inductores potentes del CYP3A4 (como apalutamida, enzalutamida, lumacaftor, ivosidenib, mitotano, rifapentina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico). Si Balversa se administra conjuntamente con un inductor moderado del CYP3A4 (como dabrafenib, bosentán, cenobamato, elagolix, efavirenz, etravirina, lorlatinib, mitapivat, modafinilo, pexidartinib, fenobarbital, primidona, repotrectinib, rifabutina, sotorasib o telotristat de etilo), la dosis se deben aumentar con precaución en 1 a 2 mg y ajustarse gradualmente cada dos o tres semanas en función de la supervisión clínica de las reacciones adversas, sin superar los 9 mg. Si se suspende definitivamente la administración del inductor moderado del CYP3A4, la dosis de Balversa puede ajustarse según se tolere (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efecto Balversa sobre otros medicamentos

Sustratos principales de la isoforma del CYP (incluidos anticonceptivos hormonales)

Los cocientes promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} para midazolam (un sustrato sensible al CYP3A4) fueron del 86,3 % (IC del 90 %: 73,5, 101) y del 82,1 % (IC del 90 %: 70,8, 95,2), respectivamente, cuando se administró junto con erdafitinib en comparación con la monoterapia con midazolam. Erdafitinib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam. No obstante, no se puede descartar que la inducción del CYP3A4 después de la administración de Balversa solo o de manera concomitante con otros inductores del CYP3A4 reduzca la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que estén utilizando anticonceptivos hormonales que en su lugar utilicen un anticonceptivo que no se vea afectado por los inductores enzimáticos (p. ej., dispositivo intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativo) durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver sección 4.4).

Sustratos de la glucoproteína P (P-gp)

Erdafitinib es un inhibidor de la P-gp. La administración concomitante de Balversa con sustratos de la P-gp puede aumentar su exposición sistémica. Los sustratos orales de la P-gp con un índice terapéutico estrecho (como colchicina, digoxina, dabigatrán y apixabán) deben tomarse al menos 6 horas antes o después de erdafitinib para reducir al mínimo las posibles interacciones.

Sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2)

Los cocientes promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} para metformina (un sustrato sensible al OCT2) fueron del 109 % (IC del 90 %: 90,3, 131) y del 114 % (IC del 90 %: 93,2, 139), respectivamente, cuando se administró junto con erdafitinib en comparación con la monoterapia con metformina. Erdafitinib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina.

Medicamentos que pueden alterar las concentraciones séricas de fosfato

En los pacientes tratados con Balversa, deben evitarse los medicamentos que puedan alterar las concentraciones séricas de fosfato hasta que se evalúe la concentración sérica de fosfato entre los días 14 y 21 después de iniciar el tratamiento, debido a la posible repercusión en la decisión de aumentar la dosis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los estudios sobre la reproducción en animales, erdafitinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos muy efectivos antes y durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa. Se debe recomendar a los pacientes varones que utilicen un método anticonceptivo eficaz (p. ej., preservativo) y no donar ni conservar semen durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa.

La administración concomitante de Balversa puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que estén utilizando anticonceptivos hormonales el uso alternativo de un anticonceptivo que no se vea afectado por los inductores enzimáticos (p. ej., dispositivo intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativo) durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver sección 4.5).

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Balversa.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de erdafitinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de erdafitinib y los resultados de los estudios sobre la reproducción en animales, Balversa no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con erdafitinib.

Si se utiliza Balversa durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Balversa, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto y asesorarla sobre sus opciones clínicas y terapéuticas. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con su médico si se quedan embarazadas o si se sospecha un embarazo durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de erdafitinib en la leche humana, sobre los efectos de erdafitinib en el lactante, ni sobre la producción de leche.

No se puede excluir el riesgo para los lactantes. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento y durante 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de erdafitinib en la fertilidad en seres humanos. No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales con erdafitinib (ver sección 5.3). A partir de la evaluación preliminar de la fertilidad en estudios generales en animales (ver sección 5.3) y de la farmacología de erdafitinib, no se puede descartar un deterioro de la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Balversa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han observado trastornos oculares como retinopatía serosa central o queratitis con el tratamiento con inhibidores de FGFR y con Balversa. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten a su la visión, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperfosfatemia (78,5 %), diarrea (55,5 %), estomatitis (52,8 %), sequedad de boca (39,9 %), apetito disminuido (31,7 %), piel seca (28,0 %), retinopatía serosa central (28,0 %), anemia (28,2 %), estreñimiento (27,3 %), disgeusia (26,3 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (25,5 %), alopecia (23,2 %), astenia (23,0 %), elevación de la alanina aminotransferasa (21,7 %), onicólisis (21,7 %), fatiga (20,3 %), náuseas (18,6 %), pérdida de peso (18,4 %), elevación de la aspartato aminotransferasa (18,0 %), ojo seco (16,7 %), alteración del color de las uñas (15,9 %), vómitos (13,8 %), elevación de la creatinina en sangre (13,8 %), hiponatremia (13,4 %), paroniquia (12,5 %), distrofia ungueal (11,9 %), onicomadesis (11,5 %), epistaxis (10,6 %), alteración ungueal (10,2 %) y dolor abdominal (10,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes fueron estomatitis (10,6 %), hiponatremia (8,8 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (7,9 %), onicólisis (4,8 %), diarrea (4,0 %), hiperfosfatemia (2,9 %), apetito disminuido (2,5 %) y distrofia ungueal (2,5 %). Se notificaron acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADT) de grado 3 o 4 (47,6 % frente a 43,5 %) y acontecimientos adversos graves relacionados (14,6 % frente a 10,5 %) con mayor frecuencia en pacientes de 65 años en adelante en comparación con pacientes < 65 años.

El 59,7 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas que derivaron en reducción de la dosis. La estomatitis (15,4 %), el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,6 %), la onicólisis (7,3 %) y la hiperfosfatemia (5,2 %) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes que derivaron en reducción de la dosis.

El 19,4 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento. El desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (1,7 %) y la estomatitis (1,5 %) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la suspensión definitiva del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos acumulados de 479 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irreseccable o metastásico que fueron tratados con Balversa en estudios clínicos. A los pacientes se les trató con una dosis inicial de 8/9 mg de Balversa por vía oral una vez al día. La mediana de la duración del tratamiento fue de 4,8 meses (intervalo de 0,1 a 43,4 meses).

En la Tabla 6 siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos endocrinos	frecuentes	hiperparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes	hiperfosfatemia, hiponatremia, apetito disminuido
	frecuentes	Hipercalcemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	disgeusia
Trastornos oculares	muy frecuentes	retinopatía serosa central ^a , ojo seco
	frecuentes	queratitis ulcerosa, queratitis, conjuntivitis, xeroftalmia, catarata, blefaritis, aumento del lagrimeo
Trastornos vasculares	poco frecuentes	calcificación vascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	epistaxis
	frecuentes	sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	diarrea, estomatitis ^b , sequedad de boca, estreñimiento, náusea, vómitos, dolor abdominal
	frecuentes	dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes	paroniquia, onicólisis, onicomadesis, distrofia ungueal, alteración ungueal, cambio de color de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, piel seca
	frecuentes	onicalgia, onicoclasia, estriación ungueal, grietas cutáneas, prurito, exfoliación cutánea, xerodermia, hiperqueratosis, lesión cutánea, eczema, erupción cutánea
	poco frecuentes	sangrado en el lecho ungueal, molestias en las uñas, atrofia cutánea, eritema palmar, toxicidad cutánea
Trastornos renales y urinarios	frecuentes	lesión renal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	citólisis hepática, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes	astenia, fatiga
	poco frecuentes	sequedad de la mucosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	anemia
Exploraciones complementarias	muy frecuentes	pérdida de peso, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa

^a La retinopatía serosa central incluye desprendimiento de retina, desprendimiento del cuerpo vítreo, edema retiniano, retinopatía, coriorretinopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario macular de la retina, desprendimiento macular, desprendimiento seroso de la retina, líquido subretiniano, engrosamiento retiniano, coriorretinitis, retinopatía serosa, maculopatía, derrame coroideo, visión borrosa, deficiencia visual y reducción de la agudeza visual.

^b La estomatitis incluye úlceras bucales.

Descripción de algunas reacciones adversas

Retinopatía serosa central (RSC)

Se han notificado reacciones adversas de RSC en el 31,5 % de los pacientes, con una mediana de tiempo de 51 días hasta la primera aparición de acontecimientos de cualquier grado (ver sección 4.4). Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron visión borrosa, coriorretinopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, reducción de la agudeza visual, deficiencia visual, desprendimiento de retina, retinopatía y líquido subretiniano. Se notificó RSC de grado 3 o 4 en el 2,7 % de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos de retinopatía serosa central se produjeron en los primeros 90 días de tratamiento. En la fecha de corte de datos, la RSC se había resuelto en el 43,0 % de los pacientes. De los pacientes con RSC, el 11,3 % tuvo que suspender definitivamente el tratamiento y el 14,6 % tuvo que reducir la dosis. El 3,3 % de los pacientes suspendió definitivamente el tratamiento con Balversa debido a: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (1,7 %), coriorretinopatía (0,6 %), reducción de la agudeza visual (0,6 %), maculopatía (0,4 %), visión borrosa (0,2 %), deficiencia visual (0,2 %), desprendimiento de retina (0,2 %) y líquido subretiniano (0,2 %).

Otros trastornos oculares

Se han notificado trastornos oculares (distintos de la retinopatía serosa central) en el 36,3 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron ojo seco (16,7 %), conjuntivitis (9,8 %) y aumento del lagrimeo (9,2 %). De los pacientes que experimentaron acontecimientos, el 4,8 % tuvo que reducir la dosis y el 6,7 % tuvo que suspender definitivamente el tratamiento. El 1,3 % de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con erdafitinib a causa de trastornos oculares. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de los trastornos oculares fue de 53 días (ver sección 4.4).

Alteraciones ungueales

Se notificaron alteraciones ungueales en el 62,6 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron onicólisis (21,7 %), cambio de color de las uñas (15,9 %), paroniquia (12,5 %), distrofia ungueal (11,9 %) y onicomadesis (11,5 %). La incidencia de alteraciones ungueales aumentó después del primer mes de exposición. La mediana del tiempo hasta la aparición de una alteración ungueal de cualquier grado fue de 63 días.

Trastornos cutáneos

Se notificaron trastornos cutáneos en el 54,5 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron piel seca (28 %) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (25,5 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de un trastorno cutáneo de cualquier grado fue de 47 días.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron trastornos gastrointestinales en el 83,9 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (55,5 %), estomatitis (52,8 %) y sequedad de boca (39,9 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de un trastorno gastrointestinal de cualquier grado fue de 15 días.

Hiperfosfatemia y mineralización de los tejidos blandos

Erdafitinib puede causar hiperfosfatemia. El aumento de las concentraciones de fosfato es un efecto farmacodinámico previsto y transitorio (ver sección 5.1). Se notificó hiperfosfatemia como acontecimiento adverso en el 78,5 % de los pacientes tratados con Balversa. Se notificó hiperfosfatemia al principio del tratamiento con erdafitinib, generalmente con la aparición de acontecimientos de grado 1-2 en los primeros 3 o 4 meses y acontecimientos de grado 3 en el primer mes. La mediana del tiempo hasta la aparición de hiperfosfatemia de cualquier grado fue de 16 días. Se ha observado calcificación vascular en el 0,2 % de los pacientes tratados con Balversa (ver sección 4.2). Se han observado hipercalcemia e hiperparatiroidismo en un 6,1 % y un 2,9 %, respectivamente, en pacientes tratados con Balversa (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

Hipofosfatemia

Erdafitinib puede causar hipofosfatemia. Se produjo hipofosfatemia en un 5,6% de los pacientes. Las reacciones de hipofosfatemia fueron de grado 3-4 en el 1,0% de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición del grado 3 fue de 140 días. Ninguno de los acontecimientos fue grave ni conllevó la interrupción o a la reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se produjo en el 0,2% de los pacientes.

Hallazgos de laboratorio anormales

En el 53,4% de los pacientes se obtuvieron hallazgos de laboratorio anormales (distintos de hiperfosfatemia, que se describe de forma separada). Las anomalías de laboratorio notificadas con mayor frecuencia fueron anemia (28,2 % (135 pacientes), mediana de tiempo hasta aparición 44 días, se resolvieron el 38,5% (52/135), elevación de la alanina aminotransferasa (21,7 % (104 pacientes) mediana de tiempo hasta aparición 41 días, se resolvieron el 75% (78/104), elevación de la aspartato aminotransferasa (18 % (86 pacientes), mediana de tiempo hasta aparición 37 días, se resolvieron el 73,3 % (63/86), elevación de la creatinina en sangre (14,2 % (68 pacientes), mediana de tiempo hasta aparición 57 días, se resolvieron el 44,1% (30/68) e hiponatremia (13,4 % (64 pacientes) mediana de tiempo hasta aparición 55 días, se resolvieron el 51,6% (33/64)).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Balversa. En caso de sobredosis, interrumpir el tratamiento con Balversa y adoptar medidas generales de apoyo hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o desaparecido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa. Código ATC: L01EN01

Mecanismo de acción

Erdafitinib es un inhibidor de la tirosina cinasa pan-FGFR (receptores del factor de crecimiento de fibroblastos).

Efectos farmacodinámicos

Fosfato sérico

Erdafitinib eleva la concentración sérica de fosfato, un efecto secundario de la inhibición del FGFR (ver secciones 4.2 y 4.8).

Eficacia clínica

La eficacia de Balversa se evaluó en la cohorte 1 del estudio BLC3001, un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico para evaluar la supervivencia global (SG) de erdafitinib frente a quimioterapia (docetaxel o vinflunina) en pacientes con cáncer urotelial avanzado (irresecable o metastásico) con alteraciones específicas de FGFR que habían progresado tras 1 o 2 tratamientos previos, siendo al menos uno de ellos un inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1) o del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (anti-PD-(L)1) utilizado en el contexto del tratamiento del cáncer localmente avanzado irresecable o metastásico. Se consideró que los pacientes que recibieron quimioterapia o inmunoterapia neoadyuvante o adyuvante y mostraron progresión de la enfermedad en los 12 meses siguientes a la administración de la última dosis habían recibido tratamiento sistémico en

el contexto metastásico. Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada en los 3 meses anteriores o con prolongación del intervalo QTc de grado 2 o superior (≥ 481 ms) y cicatrización deficiente de las heridas, así como a los pacientes con retinopatía serosa central o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina de cualquier grado.

Los datos principales de eficacia se basan en 266 pacientes que recibieron tratamiento anti-PD-(L)1 previo y que fueron aleatorizados para recibir erdafitinib (8 mg con aumento individualizado a 9 mg si la concentración sérica de fosfato era $< 9,0$ mg/dl y no se presentaba toxicidad relacionada con el fármaco) en comparación con quimioterapia (docetaxel 75 mg/m² una vez cada 3 semanas o vinflunina 320 mg/m² una vez cada 3 semanas).

En el estudio, los pacientes elegibles debían tener al menos 1 de las siguientes fusiones del gen FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; o una de las siguientes mutaciones del gen FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. La idoneidad molecular se determinó utilizando los resultados de FGFR centrales (74,6 %) o locales (25,4 %). Se analizaron muestras tumorales para detectar alteraciones genéticas en FGFR con el kit Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR en el laboratorio central. Los análisis históricos locales de las muestras tumorales o de sangre se basaron en análisis locales con secuenciación de nueva generación (NGS). Entre el limitado número de pacientes incluidos en los análisis locales que disponían de muestras tumorales para el análisis de confirmación, se observó una concordancia del 75,6 % cuando se analizaron con la prueba central. En la cohorte del estudio, el 99,2 % de los pacientes presentaba alteraciones genéticas del FGFR (2 pacientes no presentaban alteraciones del gen FGFR: el 80,8 % de los pacientes presentaba mutaciones del gen FGFR3, el 16,5 % presentaba fusiones del gen FGFR3 y el 1,9 % presentaba mutaciones y fusiones del gen FGFR3). No se observó que ningún paciente presentara alteraciones del gen FGFR2 en esta cohorte del estudio. Un tumor con alteraciones genéticas específicas del gen FGFR3 es un tumor con al menos 1 de las siguientes fusiones del gen FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; o 1 de las siguientes mutaciones del gen FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Todos los pacientes de la cohorte del estudio con alteraciones del gen FGFR tenían al menos 1 alteración del gen FGFR3. FGFR3-S249C fue la alteración más prevalente (46,6 %), seguida de FGFR3-Y373C (16,9 %) y la fusión FGFR3-TACC3 (9,8 %).

Las características demográficas estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento con erdafitinib y quimioterapia. La mediana de edad del estudio en el momento de la selección completa fue de 67 años (intervalo: 32 a 86 años). La mayoría de los pacientes tenían 65 años o más: 19,9 % de 65 a 69 años; 19,9 % de 70 a 74 años; 21,1 % de 75 años o más. La mayoría de los pacientes eran varones (71,4 %), de raza blanca (54,1 %) y de Europa (60,9 %).

Todos los pacientes tenían carcinoma de células transicionales y un pequeño porcentaje (5,3 %) de los pacientes tenían componentes menores (< 50 % en total) de variantes histológicas. La localización del tumor principal fue en las vías superiores en el 33,5 % de los pacientes y en las inferiores en el 66,5 %. Los pacientes tenían puntuaciones ECOG iniciales de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) o 2 (9,4 %).

Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento antineoplásico que debía incluir un anti-PD-(L)-1. Los tratamientos con anti-PD-(L)1 recibidos con mayor frecuencia fueron pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) y atezolizumab (19,5 %). No era necesario el tratamiento previo con quimioterapia; sin embargo, la mayoría de los pacientes (89,1 %) había recibido al menos una línea previa de quimioterapia. Casi todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino (89,7 % en el grupo de erdafitinib, 85,4 % en el grupo de quimioterapia): con mayor frecuencia cisplatino (55,9 % en el grupo de erdafitinib, 45,4 % en el grupo de quimioterapia) seguido de carboplatino (27,2 % en el grupo de erdafitinib, 31,5 % en el grupo de quimioterapia).

La variable principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global. Los investigadores evaluaron la respuesta radiológica conforme a los criterios de RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1) hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad intolerable, la retirada del consentimiento, la decisión del investigador de suspender definitivamente el tratamiento o el final del estudio, lo que ocurriera antes. La supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta se incluyeron como variables secundarias de valoración de la eficacia.

El tratamiento con erdafitinib se tradujo en una mejoría estadísticamente significativa de la SG en los pacientes tratados con erdafitinib; erdafitinib prolongó la SG en comparación con la quimioterapia (mediana de la SG de 12,1 frente a 7,8 meses) (ver Tabla 7).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Resumen de los resultados de eficacia de la cohorte 1 del estudio BLC3001

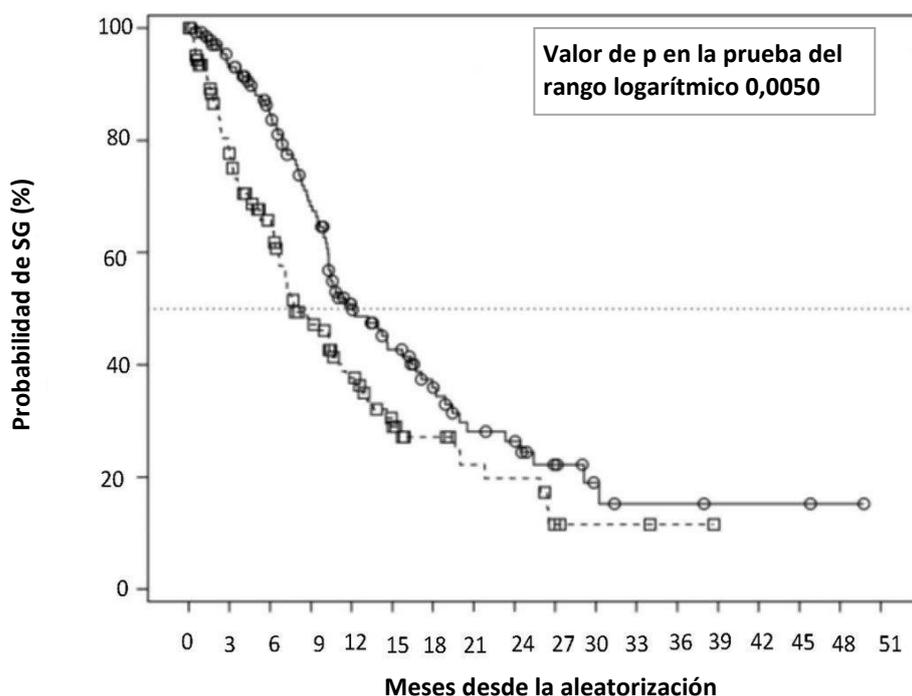
	Erdafitinib (N = 136)	Quimioterapia (N = 130)
Supervivencia global (SG)		
Número de eventos (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
HR (IC del 95 %)	0,64 (0,44, 0,93) ^a	
Valor de p	0,0050	
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
HR (IC del 95 %)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
Valor de p	0,0002	
Tasa de respuesta objetiva (TRO), confirmada		
TRO (RC + RP)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Duración de la respuesta (DR) evaluada por investigador, confirmada		
Mediana, meses (IC del 95%)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Todos los valores de p notificados son bilaterales.

^a Se proporcionan los intervalos de confianza repetidos.

La curva de SG de Kaplan-Meier para los dos grupos de tratamiento se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global – Análisis no estratificado (cohorte 1 del estudio BLC3001)



Pacientes en riesgo

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

—○— Erdafitinib ---□--- Quimioterapia

Pacientes de edad avanzada

En el estudio clínico de Balversa, el 60,9 % de los pacientes tenía 65 años o más (el 39,8 % tenía 65 - < 75 años y el 21,1 % de los pacientes tenía 75 años o más). No se observó una diferencia global en la eficacia entre los pacientes adultos de edad avanzada y más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con erdafitinib en todos los grupos de la población pediátrica en el carcinoma urotelial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de dosis únicas y repetidas una vez al día, la exposición a erdafitinib (concentración plasmática máxima observada [$C_{m\acute{a}x}$] y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo [AUC]) aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el intervalo posológico de 0,5 a 12 mg. El estado estacionario se alcanzó después de 2 semanas con la administración una vez al día y el cociente de acumulación medio fue 4 veces mayor en los pacientes con cáncer. Tras la administración de 8 mg una vez al día, la dosis inicial propuesta, las medias (coeficiente de variación [CV%]) de la $C_{m\acute{a}x}$, el AUC_{τ} y la concentración plasmática mínima observada ($C_{m\acute{i}n}$) de erdafitinib en estado estacionario fueron de 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng.h/ml (59,9 %) y 936 ng/ml (64,9 %) en pacientes con cáncer. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib fueron bajas, con un cociente pico-valle medio (CV%) de 1,47 (23 %) en estado estacionario con la administración diaria.

Absorción

Tras la administración de una dosis única por vía oral, la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) fue de 2,5 horas (intervalo: 2 a 6 horas) en voluntarios sanos y la absorción oral es casi completa.

Efecto de los alimentos

La administración de erdafitinib a voluntarios sanos en ayunas y con una comida rica en grasas no produjo variaciones clínicamente relevantes de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC. Los valores medios del AUC_{∞} y la $C_{\text{máx}}$ disminuyeron en un 6 % y un 14 %, respectivamente, cuando se administró erdafitinib con una comida rica en grasas. La mediana del tiempo hasta alcanzar la $t_{\text{máx}}$ se retrasó aproximadamente 1,5 horas con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen medio aparente de distribución de erdafitinib en pacientes con cáncer fue de 0,411 l/kg. Erdafitinib se unió en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas humanas, preferentemente a la α 1-glucoproteína ácida.

Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de erdafitinib. Erdafitinib es metabolizado principalmente en el ser humano por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 para formar el metabolito principal O-desmetilado. Se calcula que la contribución del CYP2C9 y CYP3A4 al aclaramiento total de erdafitinib es del 39 % y del 20 %, respectivamente. El erdafitinib inalterado fue la principal fracción plasmática relacionada con el fármaco, no hubo metabolitos circulantes.

Eliminación

El aclaramiento aparente total (CL/F) medio de erdafitinib fue de 0,362 l/h en pacientes con cáncer. La semivida eficaz media de erdafitinib en pacientes con cáncer fue de 58,9 horas.

Hasta 16 días después de la administración de una dosis oral única de [^{14}C]-erdafitinib radiomarcado, el 69 % de la dosis se recuperó en las heces (14-21 % como erdafitinib inalterado) y el 19 % en la orina (13 % como erdafitinib inalterado) en voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en función de la edad (21-92 años), el sexo, la raza (blanca, hispana o asiática), el peso corporal (36-166 kg), la insuficiencia renal leve o moderada y la insuficiencia hepática leve o moderada.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de erdafitinib en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib entre los pacientes con una función renal normal (GFR-MDRD absoluta [modificación de la tasa de filtración glomerular absoluta de la dieta en nefropatía] ≥ 90 ml/min) y los pacientes con insuficiencia renal leve (GFR-MDRD absoluta de 60 a 89 ml/min) y moderada (GFR-MDRD absoluta de 30 a 59 ml/min) según el análisis de farmacocinética poblacional. No se dispone de información sobre pacientes con insuficiencia renal grave (GFR-MDRD absoluta inferior a 30 ml/min) o insuficiencia renal con necesidad de diálisis debido a la escasez de datos farmacocinéticos ($n = 7$, 0,8 %).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de erdafitinib se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve ($n = 8$) o moderada ($n = 8$) (clase A y B de Child Pugh, respectivamente) en voluntarios sanos de control con una función hepática normal ($n = 8$). El AUC_{∞} total fue del 82 % y del 61 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada y en pacientes con función hepática normal, respectivamente. La $C_{\text{máx}}$ total fue del 83 % y del 74 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada y en pacientes con función hepática normal, respectivamente. El AUC_{∞} libre fue del 95 %

y del 88 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La $C_{\text{máx}}$ libre fue del 96 % y del 105 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal, respectivamente. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) ni en pacientes con función hepática normal. Se desconoce la farmacocinética de erdafitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a los escasos datos disponibles.

Interacciones farmacológicas

Efecto de los inhibidores de la P-gp sobre erdafitinib

Erdafitinib es un sustrato de la P-gp. No se espera que los inhibidores de la P-gp afecten a la farmacocinética de erdafitinib de manera clínicamente relevante.

Efecto de los agentes reductores de ácidos sobre erdafitinib

Erdafitinib tiene una solubilidad adecuada en el intervalo de pH de 1 a 7,4. No se espera que los agentes reductores de ácidos (p. ej., antiácidos, antagonistas de H_2 o inhibidores de la bomba de protones) afecten a la biodisponibilidad de erdafitinib.

Efecto del sevelámero sobre erdafitinib

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en los pacientes tratados con sevelámero.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Los principales hallazgos toxicológicos tras la administración de dosis repetidas de erdafitinib, tanto en ratas como en perros, guardaron relación con la actividad farmacológica de erdafitinib como inhibidor irreversible de FGFR, incluida la elevación del fósforo inorgánico y del calcio en plasma, la mineralización ectópica en diversos órganos y tejidos, lesiones en el hueso/cartílago con exposiciones a erdafitinib menores que la exposición humana a la dosis clínica recomendada. Se observó atrofia corneal (adelgazamiento del epitelio corneal) en ratas y atrofia de las glándulas lagrimales (cambios en el pelaje y las uñas), así como cambios dentales después de 3 meses de tratamiento en ratas y perros. Se observaron alteraciones de la homeostasis del fosfato en ratas y perros con exposiciones inferiores a las exposiciones humanas con todas las dosis estudiadas.

Las mineralizaciones de tejidos blandos (excepto la mineralización de la aorta en perros) y la displasia condroide en ratas y perros y la atrofia de las glándulas mamarias en ratas se recuperaron parcial o totalmente al final de un período de recuperación sin fármaco de 4 semanas.

Erdafitinib es un bloqueante intrínseco del gen humano relacionado con la proteína asociada al éter (hERG) con un riesgo proarritmogénico que se tradujo en una prolongación de la repolarización (intervalo QT corregido) después de la administración intravenosa en perros y cobayas anestesiados, y después de la administración oral en perros conscientes. El nivel sin efecto representa un margen de seguridad de 2,4 en relación con la concentración plasmática máxima libre en estado estacionario ($C_{\text{max, u}}$) para una dosis de 9 mg una vez al día.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico de erdafitinib. Erdafitinib no se consideró genotóxico en el conjunto habitual de ensayos de genotoxicidad realizados de conformidad con las prácticas recomendadas de laboratorio (PRL).

Toxicidad para la reproducción

Erdafitinib fue teratógeno y embriotóxico en ratas con exposiciones inferiores a las humanas. La toxicidad fetal se caracterizó por anomalías en manos y pies, y malformaciones de algunos vasos sanguíneos importantes, como la aorta (ver secciones 4.4 y 4.6).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con erdafitinib. No obstante, en el estudio de toxicidad general de 3 meses, erdafitinib tuvo efectos sobre los órganos reproductores femeninos (necrosis de los cuerpos lúteos) en ratas con una exposición próxima al AUC en pacientes tratados con la dosis máxima recomendada de 9 mg una vez al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Balversa 3 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película (Opadry amb II)

Monocaprilocaprato de glicerol tipo I
Polivinil alcohol parcialmente hidrolizado
Lauril sulfato de sodio
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Balversa 4 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película (Opadry amb II)

Monocaprilocaprato de glicerol tipo I
Polivinil alcohol parcialmente hidrolizado
Lauril sulfato de sodio
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Balversa 5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película (Opadry amb II)

Monocaprilocaprato de glicerol tipo I
Polivinil alcohol parcialmente hidrolizado
Lauril sulfato de sodio

Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frascos
4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con cierre de seguridad de PP (polipropileno) a prueba de niños y precinto sellado por inducción. Cada caja de cartón contiene un frasco con 28, 56 o 84 comprimidos recubiertos con película.

Comprimido de 3 mg:

- Cada caja de cartón de 56 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 56 comprimidos.
- Cada caja de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 84 comprimidos.

Comprimido de 4 mg:

- Cada caja de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 28 comprimidos.
- Cada caja de cartón de 56 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 56 comprimidos.

Comprimido de 5 mg:

- Cada caja de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1841/003

EU/1/24/1841/004

EU/1/24/1841/008

EU/1/24/1841/009

EU/1/24/1841/011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de agosto de 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

