

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Erfandel®

Comprimidos Revestidos

erdafitinibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 3 mg de erdafitinibe em 2 blisters com 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 3 mg de erdafitinibe em 2 blisters com 42 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 4 mg de erdafitinibe em 1 blister com 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 4 mg de erdafitinibe em 2 blister com 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 5 mg de erdafitinibe em 1 blister com 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 3 mg de erdafitinibe em 1 frasco com 56 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 3 mg de erdafitinibe em 1 frasco com 84 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 4 mg de erdafitinibe em 1 frasco com 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 4 mg de erdafitinibe em 1 frasco com 56 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 5 mg de erdafitinibe em 1 frasco com 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 3, 4 ou 5 mg de erdafitinibe.

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, meglumina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, monocaprilocaprato de glicerila, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho (apenas para comprimidos laranja e marrom), óxido de ferro preto (apenas para comprimido marrom).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ERFANDEL® é um inibidor de quinase indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado irresecável ou metastático, portadores de alterações genéticas suscetíveis do FGFR3 (receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos), com

progressão da doença durante ou após pelo menos uma linha de um receptor de morte programada 1 (PD-1) ou inibidor do ligante de morte programada 1 (PD-L 1), inclusive dentro de 12 meses de terapia neoadjuvante ou adjuvante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tumores de carcinoma urotelial com alterações genéticas selecionadas de FGFR

O Estudo BLC3001 (THOR) foi um estudo de Fase 3, randomizado, aberto e multicêntrico para avaliar a sobrevida global (SG) de erdafitinibe *versus* quimioterapia (docetaxel ou vinflunina) ou pembrolizumabe em pacientes com câncer urotelial avançado portadores de alterações do FGFR selecionadas, que apresentaram progressão após 1 ou 2 tratamentos anteriores, pelo menos 1 dos quais inclui um inibidor de PD-1 ou PD-L1 (anti-PD-(L)-1) (Coorte 1), ou 1 tratamento anterior não contendo um agente anti-PD-(L) 1 (Coorte 2). Os pacientes que receberam quimioterapia ou imunoterapia neoadjuvante ou adjuvante e apresentaram progressão da doença dentro de 12 meses após a última dose foram considerados como tendo recebido terapia sistêmica no cenário metastático.

Estudo BLC3001 (THOR) – Coorte 1

Um total de 266 pacientes tratados anteriormente com um agente anti-PD-(L)1 foram randomizados para erdafitinibe (8 mg com titulação crescente individualizada até 9 mg) *versus* quimioterapia (75 mg/m² de docetaxel uma vez a cada 3 semanas ou 320 mg/m² de vinflunina uma vez a cada 3 semanas).

Os tumores precisavam apresentar pelo menos 1 das seguintes fusões do FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; ou 1 das seguintes mutações do gene FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Na Coorte 1, a elegibilidade molecular foi determinada usando resultados de testagem central de FGFR (74,6%) ou local (25,4%). As amostras de tumor foram testadas quanto as alterações genéticas do FGFR por exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) no laboratório central. O exame histórico local em amostras de tumor ou sangue foi realizado por meio de sequenciamento de nova geração (NGS).

Na Coorte 1, 99,2% dos pacientes apresentavam alterações genéticas do FGFR (2 pacientes não apresentavam alterações do FGFR: 80,8% dos pacientes apresentavam mutações do FGFR3, 16,5% dos pacientes apresentavam fusões do FGFR3 e 1,9% dos pacientes apresentavam tanto mutações quanto fusões do FGFR3). Nenhum paciente apresentou alterações do FGFR2. Todos os pacientes na Coorte 1 com alterações do FGFR apresentavam pelo menos 1 alteração do FGFR3. FGFR3-S249C foi a alteração mais prevalente (46,6%), seguida por FGFR3-Y373C (16,9%) e pela fusão FGFR3-TACC3 (9,8%).

As características demográficas para a Coorte 1 foram equilibradas entre os grupos de tratamento de erdafitinibe e quimioterapia. A idade mediana no momento de triagem do estudo foi de 67 anos (faixa: 32 a 86 anos). A maioria dos pacientes tinha 65 anos ou mais: 19,9% tinham 65 a 69 anos; 19,9% tinham 70 a 74 anos; 21,1% tinham 75 anos ou mais. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (71,4%) e branca (54,1%). Na Coorte 1, 60,9% dos pacientes estavam na Europa, 4,9% na América do Norte e 34,2% no resto do mundo. Somente 1 paciente era negro ou afro-americano. Embora a etnia não tenha sido relatada para 18,8% dos pacientes, apenas 2,3% dos pacientes eram hispânicos ou latinos.

Todos os pacientes apresentavam carcinoma de células transicionais, com uma pequena porcentagem (5,3%) dos pacientes apresentando componentes menores (< 50% no geral) de histologia variante. A localização primária do tumor foi o trato superior para 33,5% dos pacientes e o trato inferior para 66,5%. Os pacientes apresentavam pontuações de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) basal de 0 (42,9%), 1 (47,7%) ou 2 (9,4%).

Todos os pacientes receberam pelo menos 1 linha anterior de tratamento anticâncer e devem ter incluído um anti-PD-(L)-1. Os tratamentos anti-PD-(L)1 mais frequentemente recebidos incluíram pembrolizumabe (35,3%), avelumabe (22,2%) e atezolizumabe (19,5%). Não foi requerido tratamento anterior com quimioterapia, no entanto, a maioria dos pacientes (89,1%) recebeu pelo menos uma linha de quimioterapia anterior. Quase

todos os pacientes receberam quimioterapia à base de platina (89,7% com erdafitinibe, 85,4% com quimioterapia): mais frequentemente cisplatina (55,9% com erdafitinibe, 45,4% com quimioterapia), seguida por carboplatina (27,2% com erdafitinibe, 31,5% com quimioterapia).

O desfecho primário de eficácia foi a Sobrevida Global (SG). A avaliação da resposta radiográfica foi realizada pelos investigadores de acordo com o RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, Versão 1.1) até a progressão da doença, toxicidade intolerável, retirada do consentimento ou decisão do investigador de descontinuar o tratamento ou o final do estudo, o que ocorresse primeiro. Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Taxa de Resposta Objetiva (TRO) e Duração da Resposta foram incluídas como desfechos secundários de eficácia.

O principal dado de eficácia é fundamentado na análise de 136 pacientes que foram tratados com regime diário de 8-9 mg de erdafitinibe no Estudo BLC3001. O desfecho primário de eficácia de SG mostrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para pacientes tratados com erdafitinibe *versus* quimioterapia, com o erdafitinibe prolongando significativamente a SG em comparação ao tratamento com quimioterapia (SG mediana de 12,1 *versus* 7,8 meses (HR=0,64; IC de 95%: 0,47, 0,88; valor p=0,0050). Isso representa uma redução de 36,0% no risco de óbito para pacientes no grupo de tratamento com erdafitinibe *versus* o grupo de tratamento com quimioterapia. A taxa estimada de sobrevida em 6 meses foi de 0,85 (IC de 95%: 0,77, 0,90) e a taxa de sobrevida em 12 meses foi de 0,51 (IC de 95%: 0,41, 0,60). No grupo de quimioterapia, a SG mediana foi de 7,8 (IC de 95%: 6,5, 11,1) meses; a taxa de sobrevida em 6 meses estimada foi de 0,66 (IC de 95%: 0,56, 0,74) e a taxa de sobrevida em 12 meses foi de 0,38 (IC de 95%: 0,28, 0,47). A SLP mediana foi de 5,55 meses para o grupo de erdafitinibe e de 2,73 meses para o grupo de quimioterapia. O tratamento com erdafitinibe levou a uma resposta melhorada, com uma TRO (RC+RP) de 35,3% no grupo de erdafitinibe, em comparação a 8,5% no grupo de quimioterapia.

Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Visão Geral de Resultados de Eficácia para o Estudo BLC3001, Coorte 1

	erdafitinibe (N=136)	Quimioterapia (N=130)
Sobrevida Global (SG)		
Número de eventos (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana, meses (IC de 95%)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
HR (IC de 95%)	0,64 (0,47, 0,88)	
Valor de p	0,0050	
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Número de eventos (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana, meses (IC de 95%)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
HR (IC de 95%)	0,58 (0,44, 0,78)	
Valor de p	0,0002	
Taxa de resposta objetiva (TRO), confirmada		
Resposta completa, RC (%)	7 (5,1%)	1 (0,8%)
Resposta parcial, RP (%)	41 (30,1%)	10 (7,7%)
TRO (RC + RP)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Risco Relativo (RR), (IC de 95%)	4,16 (2,27, 7,64)	
Valor de p	< 0,001	

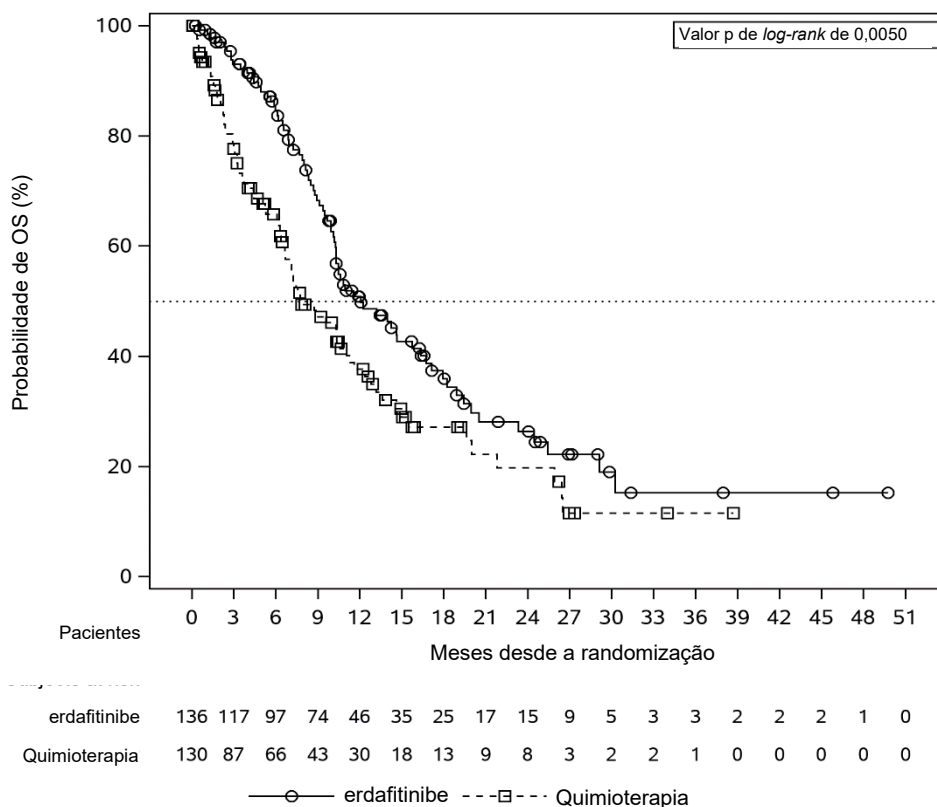
Todos os valores de p são bilaterais.

Observação: O SAP pré-especificou análises estratificadas da SG, da SLP e da TRO, conforme determinado por um algoritmo de agrupamento de estratos. Em razão de um número limitado de eventos por braço de tratamento (isto é, < 10 eventos) por estratos para a SG e a SLP, os fatores de

estratificação foram abandonados com base no algoritmo e as análises não foram estratificadas para a SG e a SLP. A análise da TRO foi estratificada por status de desempenho do ECOG de acordo com o algoritmo de agrupamento.

A curva de Kaplan-Meier da SG para os dois braços de tratamento é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier da Sobrevida Global – Análise Não Estratificada; Conjunto de Análise de ITT da Coorte 1 (Estudo 42756493-BLC3001)



A HRQoL foi mantida durante o tratamento, com poucas diferenças entre os grupos de tratamento.

Estudo BLC3001 (THOR) – Coorte 2

Na Coorte 2, um total de 351 pacientes que não haviam recebido anti-PD-(L)1 anterior foram randomizados para erdafitinibe (8 mg com titulação individualizada crescente até 9 mg) versus pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas).

A análise final da Coorte 2, baseada em 257 eventos de SG, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com erdafitinibe e o tratamento com pembrolizumabe (SG mediana de 10,9 meses para o erdafitinibe e de 11,1 meses para o pembrolizumabe; HR=1,18; valor de p=0,1819) em pacientes com câncer de bexiga localmente avançado irresssecável ou metastático que apresentaram progressão durante ou após 1 linha anterior de tratamento, não incluindo um receptor de morte programada-1 (PD-1) ou um inibidor de ligante de morte programada 1 (PD-L1). Valores numericamente mais altos de SLP (4,4 *versus* 2,7 meses; HR=0,88 [IC de 95%: 0,70, 1,10]) e melhor taxa de resposta global (29,1% *versus* 20,5%) foram observados para erdafitinibe *vs.* pembrolizumabe.

Estudo BLC2001

O estudo BLC2001 foi um estudo multicêntrico, aberto, de Fase 2 para avaliar a eficácia e segurança de **ERFANDEL**® em 99 pacientes com carcinoma

urotelial localmente avançado ou metastático, incluindo 12 pacientes nunca tratados com quimioterapia com base na ineligibilidade para cisplatina. Todos os pacientes foram incluídos com base na avaliação do investigador da mensuração da doença e foi requerido que apresentassem tecidos tumorais com pelo menos 1 das seguintes mutações genéticas de FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C ou uma das seguintes fusões genéticas FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, conforme determinado pelo ensaio de estudo clínico realizado em um laboratório central. A análise de eficácia foi baseada em 87 pacientes cuja doença progrediu durante ou após pelo menos uma quimioterapia anterior. Os pacientes receberam uma dose inicial de **ERFANDEL**[®] de 8 mg uma vez ao dia com titulação crescente guiada de forma farmacodinâmica de 9 mg uma vez ao dia em pacientes em que os níveis de fosfato sérico entre os dias 14 e 17 estavam abaixo da meta de 5,5 mg/dL; a titulação crescente ocorreu em 41% dos pacientes. **ERFANDEL**[®] foi administrado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi 67 anos (variação: 36 a 87 anos), 79% foram homens e 74% foram caucasianos. A maioria dos pacientes (92%) apresentou status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) basal de 0 ou 1. A metade dos pacientes (51%) recebeu uma linha anterior de terapia, 49% receberam duas ou mais e 22 dos 87 pacientes cuja doença progrediu durante ou após pelo menos uma quimioterapia prévia receberam agente anti-PD(L)1 anteriormente. 79% dos pacientes apresentaram metástases viscerais. Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta objetiva (TRO) usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 (veja Tabela 2).

Tabela 2: Resultados de eficácia para BLC2001

Desfecho	Avaliação de IRRC ^a	Avaliação do investigador
	N=87	N=87
Taxa de resposta objetiva (TRO) (%)	32,2	40,2
IC de 95% (%)	(22,4, 42,0)	(29,9, 50,5)
Resposta completa (RC) (%)	2,3	3,4
Resposta parcial (RP) (%)	29,9	36,8
Doença estável (DE) (%)	46,0	39,1
Doença progressiva (DP) (%)	18,4	18,4
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE) (%)	78	79,3
IC de 95% (%)	(69,5, 86,8)	(70,8, 87,8)
Duração mediana de resposta (meses)	5,4	5,6
IC de 95% (%) (meses)	(4,2, 6,9)	(4,2, 7,0)
Tempo para resposta (meses)	1,4	1,4
variação (meses)	(1,2, 4,0)	(1,3, 5,5)
Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	5,5	5,5
IC de 95% (%) (meses)	(4,0, 5,6)	(4,0, 5,7)
Sobrevida global mediana (meses)	12,0	
IC de 95% (%) (meses)	(8,6, NE)	

^a IRRC: Comitê de Revisão Radiológica Independente

TRO = RC+RP

IC = Intervalo de confiança

A avaliação de IRRC demonstrou que as TROs para pacientes que recebem **ERFANDEL**[®] foram compatíveis independentemente da quantidade de linhas de terapia sistêmica anterior e variou de 36% a 60% e a Taxa de Controle da Doença (TCDs) variou de 75% a 90%.

A TRO foi maior em pacientes com fosfato sérico $\geq 5,5$ mg/dL (43,5% com fosfato sérico $\geq 5,5$ mg/dL *versus* 33,3% com fosfato sérico $< 5,5$ mg/dL conforme obtido nos primeiros 3 meses de tratamento). A sobrevida global foi mais longa em pacientes com fosfato sérico $\geq 5,5$ mg/dL

(sobrevida global média 13,8 meses com fosfato sérico $\geq 5,5$ mg/dL *versus* 7,23 meses com fosfato sérico $< 5,5$ mg/dL).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O erdafitinibe é um inibidor oral de tirosina quinase pan-FGFR altamente seletivo e potente com alta afinidade e atividade inibitória em níveis nanomolares baixos para todos os membros da família FGFR, 1, 2, 3 e 4. Nas linhagens celulares cancerígenas ativadas pela via FGFR, a concentração exigida para 50% de inibição do crescimento tumoral (IC50) está na variação nanomolar baixa de 0,1 a 129,2 nM.

O erdafitinibe demonstrou atividade antitumoral nas linhagens celulares dirigidas pelo FGFR e modelos de xenoinxerto, derivados de múltiplos tipos de tumores, incluindo câncer de bexiga.

Propriedades farmacodinâmicas

Eletrofisiologia cardíaca

Com base na avaliação do intervalo QTc em estudo aberto, de escalonamento e expansão de dose em 187 pacientes com câncer, o erdafitinibe não teve grande efeito (ou seja, > 20 ms) no intervalo QTc.

Fosfato sérico

O erdafitinibe aumentou o nível de fosfato sérico, um biomarcador farmacodinâmico da inibição de FGFR. Alcançar os níveis de fosfato sérico alvo $\geq 5,5$ mg/dL em ciclos iniciais com administração diária contínua está associado à resposta clínica melhorada (vide “Posologia e Modo De Usar”).

Propriedades farmacocinéticas

Após administração única e repetida uma vez ao dia, a exposição ao erdafitinibe [concentração plasmática máxima observada ($C_{\max}$) e área sob a curva (ASC)] aumentou de forma proporcional à dose em relação à variação de dose de 0,5 a 12 mg. O estado de equilíbrio foi alcançado após 2 semanas com administração uma vez ao dia e a proporção de acumulação mediana foi de 4 vezes. Após a administração de 8 mg uma vez ao dia, a dose inicial proposta, $C_{\max}$ de estado de equilíbrio mediano [coeficiente de variação (CV%)] de erdafitinibe, ASC_T, e concentração plasmática mínima observada ($C_{\min}$) foram 1399 ng/mL (50,8%), 29268 ng.h/mL (59,9%) e 936 ng/mL (64,9%). As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas de erdafitinibe foram baixas, com uma proporção média (CV%) de máximo-mínimo de 1,47 (23%) no estado de equilíbrio na administração diária.

Absorção

Após administração oral de dose única, o tempo médio para alcançar a concentração plasmática máxima ($t_{\max}$) foi de 2,5 horas (variação: 2 a 6 horas) e a absorção oral é quase completa.

Efeito de alimentos

A administração de erdafitinibe em indivíduos saudáveis em condições de jejum e com uma refeição de alto teor de gordura não resultou em alterações clinicamente relevantes na $C_{\max}$ e ASC. O tempo médio para alcançar $t_{\max}$ foi postergado em aproximadamente 1,5 hora com alimento (vide “Posologia e Modo De Usar”).

Distribuição

O volume médio aparente de distribuição de erdafitinibe em indivíduos com câncer foi 28,8 L.

Em pacientes com câncer, erdafitinibe estava 99,76% ligado às proteínas plasmáticas humanas, preferivelmente a α 1-glicoproteína ácida AGP.

Eliminação

A depuração aparente total média (CL/F) de erdafitinibe foi 0,362 L/h nos pacientes.

A meia vida efetiva média de erdafitinibe nos pacientes foi de 58,9 horas.

Metabolismo

O metabolismo é a via principal de eliminação para erdafitinibe. O erdafitinibe é metabolizado principalmente em humanos por CYP2C9 e CYP3A4 para formar o metabólito principal O-desmetilado. A contribuição de CYP2C9 e CYP3A4 na depuração total de erdafitinibe é estimada como sendo 39% e 20%, respectivamente. O erdafitinibe inalterado foi a maior parte relacionada à droga no plasma, não houve metabólitos circulantes.

Excreção

Até 16 dias após uma administração oral única de [14 C]-erdafitinibe radiomarcado, 69% da dose foi recuperada nas fezes (14-21% como erdafitinibe inalterado) e 19% na urina (13% como erdafitinibe inalterado).

Populações especiais

Nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de erdafitinibe foi observada com base na idade (21-92 anos), sexo, raça (branco, hispânico ou asiático), peso corporal (36-166 kg), insuficiência renal leve ou moderada e comprometimento hepático leve ou moderado.

Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de erdafitinibe não foi estudada em pacientes pediátricos.

Insuficiência Renal

Nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de erdafitinibe foi observada entre indivíduos com função renal normal [TFGe-MDRD (taxa de filtração glomerular estimada - modificação dietética na doença renal) ≥ 90 mL/min/1,73 m²], e indivíduos com insuficiência renal leve (TFGe-MDRD 60 a 89 mL/min/1,73 m²) e moderado (TFGe-MDRD 30-59 mL/min/1,73 m²).

Comprometimento hepático

Nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de erdafitinibe foi observada entre indivíduos com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B) e indivíduos com função hepática normal.

Metabolizador fraco de CYP2C9

A exposição ao erdafitinibe foi comparável em indivíduos com genótipos CYP2C9 *1/*2 e *1/*3 em relação a indivíduos com tipo selvagem. Não há dados disponíveis em indivíduos caracterizados por outros genótipos (por exemplo, *2/*2, *2/*3 e *3/*3). A simulação sugeriu nenhuma alteração clinicamente significativa da exposição ao erdafitinibe em indivíduos CYP2C9 *2/*2 e *2/*3. A exposição ao erdafitinibe é prevista para aumentar aproximadamente 50% em indivíduos de genótipo CYP2C9 *3/*3, estimado como sendo 0,4% a 3% da população entre diversos grupos étnicos e representando o pior cenário entre as diversas populações heterogêneas de pobres metabolizadores de 2C9.

Informação não clínica

Em estudos de toxicidade com doses repetidas em ratos e cães, distúrbios da homeostase do fósforo, caracterizados pela elevação sérica do fósforo, FGF-23 e 1,25 dihidroxivitamina D3 foram observados com exposições menores que as exposições humanas em todas as doses estudadas (vide “Posologia e Modo De Usar”). A displasia de cartilagem e a mineralização dos tecidos moles, associada à hiperfosfatemia, foram observadas como toxicidades primárias relacionadas a medicamentos em animais. Quando os ratos receberam uma dieta suplementada com o sequestrador de fósforo, sevelamer, as mineralizações dos tecidos moles foram reduzidas. Foram observadas atrofia das glândulas e estruturas epiteliais (alterações dentárias, afinamento da glândula lacrimal do epitélio da córnea, alterações no couro cabeludo e unhas).

As mineralizações de tecido mole (exceto a mineralização da aorta em cães) e a displasia condroide em ratos e cães e a atrofia da glândula mamária em ratos foram parcialmente a completamente recuperadas ao final de um período de recuperação de 4 semanas sem medicação.

Toxicologia Reprodutiva

O erdafitinibe foi teratogênico e embriotóxico em ratos com ≥ 4 mg/kg/dia e exposições inferiores à exposição humana em todas as doses estudadas (vide “Posologia e Modo de Usar”). A toxicidade fetal foi caracterizada por defeitos de mão/pé e malformações de alguns vasos sanguíneos principais, como a aorta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ERFANDEL[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou qualquer um dos componentes de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Distúrbios oculares

O **ERFANDEL**[®] pode causar distúrbios oculares, incluindo retinopatia serosa central (CSR) [um termo agrupado que inclui descolamento do epitélio pigmentar da retina (RPED)], que resulta em defeito do campo visual.

CSR foi relatada em 103 pacientes tratados com **ERFANDEL**[®], com um tempo mediano até o início de 45 dias. CSR de Grau 3 ou 4 foi relatada em 2,3% dos pacientes. No momento do corte dos dados, a retinopatia serosa central havia sido resolvida em 65 dos 103 pacientes; 38 dos 103 pacientes apresentavam eventos não resolvidos. Em pacientes com CSR, 41 tiveram interrupções de dose e 58 tiveram reduções de dose. Houve 14 pacientes que descontinuaram o erdafitinibe em razão de: descolamento do RPE (8), coriorretinopatia (3), maculopatia (2), descolamento da retina (1) e fluido sub-retiniano (1).

Sintomas de olho seco ocorreram em 80 pacientes durante o tratamento com **ERFANDEL**[®] e foram de Grau 3 ou 4 em 2 pacientes. Todos os pacientes devem receber profilaxia para olho seco com emolientes oculares, conforme necessário.

Realize exames oftalmológicos mensais durante os primeiros 4 meses de tratamento e a cada 3 meses depois disso, e urgentemente a qualquer

momento em caso de sintomas visuais. O exame oftalmológico deve incluir avaliação da acuidade visual, exame com lâmpada de fenda, fundoscopia e tomografia de coerência óptica.

Suspenda o **ERFANDEL**® quando ocorrer CSR e descontinue permanentemente se não for resolvida dentro de 4 semanas ou se for de Grau 4 de severidade. Para reações adversas oculares, siga as diretrizes de modificação de dose (vide "Posologia e Modo de Usar").

Hiperfosfatemia

ERFANDEL® pode causar hiperfosfatemia. Hiperfosfatemia prolongada pode levar à mineralização de tecidos moles, calcinose cutânea, calcifilaxia não urêmica, hipocalcemia, anemia, hiperparatireoidismo secundário, câimbras musculares, crises convulsivas, prolongamento do intervalo QT e arritmias. A hiperfosfatemia foi relatada precocemente durante o tratamento com **ERFANDEL**®, com a maioria dos eventos ocorrendo nos primeiros 3 a 4 meses e eventos de Grau 3 ocorrendo dentro do primeiro mês.

Monitorar a ocorrência de hiperfosfatemia ao longo de todo o tratamento. Restringir a ingestão dietética de fosfato (600–800 mg por dia) e evitar o uso concomitante de agentes que possam aumentar os níveis séricos de fosfato quando os níveis séricos de fosfato forem $\geq 5,5$ mg/dL. A suplementação com vitamina D em pacientes recebendo erdafitinibe não é recomendada devido à possível contribuição para o aumento dos níveis séricos de fosfato e cálcio.

Se o fosfato sérico estiver acima de 7,0 mg/dL, considerar a adição de um quelante de fosfato oral até que o nível sérico de fosfato retorne para $< 7,0$ mg/dL. Interromper, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente **ERFANDEL**® com base na duração e gravidade da hiperfosfatemia, de acordo com a Tabela 4 (vide "Posologia e Modo de Usar").

Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento

Com base nos achados em estudos de reprodução animal, erdafitinibe pode causar dano fetal quando administrado a uma gestante. Em um estudo de toxicidade embrionário/fetal em ratas, erdafitinibe foi embriotóxico e teratogênico nas exposições menores que as exposições humanas em todas as doses estudadas (vide "Posologia e Modo De Usar"). Orientar as gestantes sobre o risco potencial ao feto. Orientar as pacientes com potencial reprodutivo sobre o uso de contracepção altamente eficaz antes e durante o tratamento e por 1 mês após a última dose.

Gravidez (Categoria B)

Não existem dados em humanos disponíveis que informem o risco associado ao erdafitinibe. Com base nos resultados de estudos de reprodução animal, o erdafitinibe pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Em um estudo de toxicidade embrionário/fetal em ratos, o erdafitinibe se mostrou embriotóxico e teratogênico, com exposições inferiores às exposições humanas, em todas as doses estudadas (vide "Posologia e Modo de Usar"). A toxicidade fetal foi caracterizada por defeitos de mão/pé e malformações de alguns vasos sanguíneos principais, como a aorta.

Se **ERFANDEL**® for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com **ERFANDEL**®, orientar a paciente do risco potencial ao feto e aconselhe a paciente sobre suas opções clínicas e terapêuticas. Orientar as pacientes a contatar seu médico caso engravidem ou haja suspeita de gravidez durante o tratamento com **ERFANDEL**® e em até 1 mês depois.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há dados sobre a presença de erdafitinibe em leite humano, ou os efeitos de **ERFANDEL**® no bebê amamentado, ou na produção de leite. Devido ao potencial para reações adversas sérias de **ERFANDEL**® em bebês amamentados, orientar as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com

ERFANDEL[®] e por 1 mês após a última dose de ERFANDEL[®].

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Teste de gravidez

Teste de gravidez altamente sensível é recomendado para mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar ERFANDEL[®].

Contracepção

ERFANDEL[®] pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Orientar as pacientes mulheres com potencial reprodutivo a usar contracepção altamente eficaz antes e durante o tratamento, e por 1 mês após a última dose de ERFANDEL[®]. Orientar os pacientes homens a usar contracepção eficaz (por exemplo, preservativo) e a não doar ou armazenar sêmen durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de ERFANDEL[®].

Fertilidade

Nenhum dado está disponível para determinar efeitos potenciais de erdafitinibe na fertilidade de mulheres ou homens.

Carcinogênese, Mutagênese e Fertilidade

Estudos em animais de longo prazo não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico de erdafitinibe. O erdafitinibe não induziu mutações no teste de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi genotóxico no estudo de micronúcleos em medula óssea de ratos *in vitro* ou estudo de micronúcleo *in vivo*. Estudos dedicados à fertilidade animal não foram realizados com erdafitinibe. Entretanto, em um estudo de toxicidade geral de 3 meses, erdafitinibe apresentou efeitos nos órgãos reprodutores femininos (necrose de *corpora lutea*) em ratos em uma exposição aproximando a ASC em pacientes na dose máxima recomendada de 9 mg, uma vez ao dia.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram realizados estudos para determinar os efeitos do erdafitinibe na capacidade de dirigir e usar máquinas. No entanto, distúrbios oculares, como retinopatia serosa central ou ceratite, foram observados com inibidores de FGFR (inibidores do receptor de fato de crescimento fibroblástico) e com o tratamento com ERFANDEL[®]. Se os pacientes apresentarem sintomas relacionados ao tratamento que afetam sua visão, recomenda-se que eles não conduzam ou usem máquinas até que o efeito desapareça (vide “Advertências e Precauções”).

Excipientes com efeito conhecido

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho (apenas para comprimidos laranja e marrom) e óxido de ferro preto (apenas para comprimido marrom).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos em ERFANDEL[®]

Inibidores moderados de CYP2C9 ou potentes de CYP3A4

A administração concomitante com um inibidor moderado de CYP2C9 ou potente de CYP3A4 aumentou a exposição de erdafitinibe e pode levar ao aumento de toxicidade relacionada à medicação. As proporções médias de erdafitinibe (IC de 90%) para C_{max} e ASC_{∞} foram 121% (99,9; 147) e 148% (120; 182), respectivamente, quando administrado concomitantemente com fluconazol, um inibidor moderado de CYP2C9 e de CYP3A4, em relação ao erdafitinibe isoladamente. A C_{max} de erdafitinibe foi 105% (IC de 90%: 86,7; 127) e ASC_{∞} foi 134% (IC de 90%: 109; 164) quando administrado concomitantemente com itraconazol, um inibidor potente de CYP3A4 e inibidor de gpP, em relação ao erdafitinibe isoladamente. Considere agentes alternativos sem potencial de inibição enzimática ou com potencial de inibição enzimática mínima. Se **ERFANDEL**® for administrado concomitantemente com um inibidor moderado de CYP2C9 ou potente de CYP3A4, reduza a dose de **ERFANDEL**® com base na tolerabilidade (vide “Posologia e Modo De Usar”). Se o inibidor moderado de CYP2C9 ou potente de CYP3A4 for descontinuado, a dose de **ERFANDEL**® pode ser ajustada conforme tolerada.

Indutores potentes ou moderados de CYP3A4

A administração concomitante com carbamazepina, um indutor potente de CYP3A4 e fraco de CYP2C9 leva à diminuição da exposição ao erdafitinibe (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Evitar a administração concomitante de indutores CYP3A4 potentes com **ERFANDEL**®. As proporções médias de C_{max} e AUC_{inf} para erdafitinibe livre foram de 78% (IC de 90%: 72,8; 83,1) e 45% (IC de 90%: 39,7; 51,6), respectivamente, quando administrado concomitantemente com carbamazepina, um indutor potente de CYP3A4 e fraco de CYP2C9, em relação ao erdafitinibe sozinho. Se um indutor moderado de CYP3A4 precisa ser administrado concomitantemente no início do tratamento com **ERFANDEL**®, administre **ERFANDEL**® na dose de 9 mg por dia. Quando um indutor moderado de CYP3A4 for descontinuado, continue com **ERFANDEL**® na mesma dose, na ausência de toxicidade relacionada ao medicamento.

Agentes redutores de ácido

O erdafitinibe é um composto Classe I da classificação BCS com solubilidade adequada entre a variação de pH de 1 a 7,4. Não se espera que agentes redutores de ácidos (por exemplo, antiácidos, antagonistas de H_2 ou inibidores de bomba de próton) afetem a biodisponibilidade de erdafitinibe.

Transportadores que afetam medicamentos

O erdafitinibe é um substrato para P-glicoproteína (P-gp), mas não para BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Não se espera que os inibidores de P-gp afetem a farmacocinética de erdafitinibe de forma clinicamente relevante.

Sevelamer

Nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de erdafitinibe foi observada em pacientes tratados com sevelamer.

Efeito de ERFANDEL® em outros medicamentos

Substratos de isoformas principais de CYP

O erdafitinibe não é um inibidor de isoenzimas principais de CYP em concentrações clinicamente relevantes; entretanto, ele tem demonstrado ser um inibidor dependente de tempo fraco em relação à atividade do CYP3A4, assim como um indutor de CYP3A4 fraco. As proporções médias de C_{max} e AUC_{∞} para midazolam (um substrato sensível do CYP3A4) foram 86,3% (IC de 90%: 73,5; 101) e 82,1% (IC de 90%: 70,8; 95,2), respectivamente, quando coadministrado com erdafitinibe em relação a midazolam sozinho. O erdafitinibe não tem efeito clinicamente significativo sobre farmacocinética de midazolam.

Transportadores P-Glicoproteína (P-gp)

O erdafitinibe é um inibidor de P-gp *in vitro* e pode ser um inibidor clínico de P-gp intestinal. A simulação previu uma taxa de $C_{\max}$ de 1,45 e taxa de ASC de 1,18 para digoxina quando erdafitinibe foi administrado concomitantemente com digoxina ao mesmo tempo com uma taxa de $C_{\max}$ de 1,45 e uma taxa de ASC de 1,18, considerando que o intervalo entre as doses de 6 horas poderia evitar essa interação. A administração concomitante de **ERFANDEL**[®] com substratos de P-gp pode aumentar sua exposição sistêmica se administrado concomitantemente. Os substratos de P-gp orais com faixa terapêutica estreita, como digoxina, devem ser administrados pelo menos 6 horas antes ou depois de erdafitinibe para minimizar o potencial para interações.

Outros transportadores

O erdafitinibe não é um inibidor *in vitro* de OATP1B3, OAT1 e OAT3. Em concentrações clinicamente relevantes, erdafitinibe não é considerado um inibidor de transportadores BCRP, OATP1B, OCT1, MATE-1 e MATE-2K. O erdafitinibe é um inibidor de OCT2 *in vitro*. No entanto, as proporções médias de $C_{\max}$ e AUC_{∞} para metformina (um substrato OCT2 sensível) foram 109% (IC de 90%: 90,3; 131) e 114% (IC de 90%: 93,2; 139), respectivamente, quando coadministrado com erdafitinibe em relação à metformina sozinha. O erdafitinibe não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da metformina.

7. CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ERFANDEL[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

A validade de **ERFANDEL**[®] Blisters é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

A validade de **ERFANDEL**[®] Frasco é de 48 meses a partir da data de sua fabricação.

Apresentação em frasco: Após aberto, válido por 2 meses.

Aparência física

Comprimidos de 3 mg: amarelos, de formato redondo biconvexo, revestidos, gravados com “3” em um lado; e “EF” no outro lado.

Comprimidos de 4 mg: laranjas, de formato redondo biconvexo, revestidos, gravados com “4” em um lado; e “EF” no outro lado.

Comprimidos de 5 mg: marrons, de formato redondo biconvexo, revestidos, gravados com “5” em um lado; e “EF” no outro lado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento antes do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem recomendada

A dose inicial recomendada de **ERFANDEL**[®] é 8 mg via oral uma vez ao dia; com titulação crescente individualizada, com base nos níveis de fosfato sérico e toxicidade relacionada à medicação, para 9 mg ao dia, se os critérios forem atendidos.

Administração

Antes de tomar **ERFANDEL**[®], os pacientes devem ter confirmação de certas alterações do gene FGFR, como confirmado por um teste validado.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com ou sem alimento. Caso ocorra vômito a qualquer momento após a administração de **ERFANDEL**[®], a próxima dose deve ser administrada no dia seguinte.

O tratamento deve continuar até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose perdida

Se uma dose de **ERFANDEL**[®] for perdida, ela pode ser administrada assim que possível. Reinicie o cronograma de dose diário regular para **ERFANDEL**[®] no dia seguinte. Comprimidos extras não devem ser administrados para compensar a dose perdida.

Modificação da dose

Titulação crescente individualizada com base nos níveis de fosfato sérico e toxicidade relacionada à medicação

Os níveis de fosfato sérico (PO₄) devem ser avaliados entre 14 e 21 dias após o início do tratamento. Aumente a dose para 9 mg ao dia assim que possível se o nível de fosfato sérico (PO₄) para < 9,0 mg/dL, e se não houver toxicidade relacionada à medicação. Caso o nível de fosfato seja 9,0 mg/dL ou mais, siga as modificações de dose relevantes na “Tabela 4 – Modificações de dose recomendada com base nas concentrações de fosfato sérico com o uso de **ERFANDEL**[®] após titulação crescente”. Após o dia 21, o nível sérico de fosfato não deve ser usado para orientar a decisão de aumento de dose.

Redução de dose e manejo de reações adversas

Para possíveis reduções de dose e tratamento de reações adversas, veja as Tabelas 3 a 6.

Tabela 3: Cronograma de redução de dose de ERFANDEL[®]

Dose	1ª redução de dose	2ª redução de dose	3ª redução de dose	4ª redução de dose	5ª redução de dose
9 mg → (três comprimidos de 3 mg)	8 mg (dois comprimidos de 4 mg)	6 mg (dois comprimidos de 3 mg)	5 mg (um comprimido de 5 mg)	4 mg (um comprimido de 4 mg)	Interromper
8 mg → (dois comprimidos de 4 mg)	6 mg (dois comprimidos de 3 mg)	5 mg (um comprimido de 5 mg)	4 mg (um comprimido de 4 mg)	Interromper	

Manejo de Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia é uma anormalidade laboratorial temporária esperada de inibidores de FGFR (vide “Propriedades farmacodinâmicas”). Os níveis de fosfato devem ser monitorados mensalmente. Para níveis de fosfato elevados em pacientes tratados com **ERFANDEL**[®] siga as diretrizes de modificação de dose da Tabela 4. Para níveis de fosfato persistentemente elevados, adicionar um ligante de fosfato não contendo cálcio (por exemplo, carbonato de sevelamer) pode ser considerado.

Tabela 4: Modificações de dose recomendadas com base nas concentrações de fosfato sérico com uso de ERFANDEL® após titulação crescente	
Concentração de fosfato sérico	Gerenciamento de ERFANDEL®
< 6,99 mg/dL (< 2,24 mmol/L)	Continue ERFANDEL® na dose atual.
7,00-8,99 mg/dL (2,25-2,90 mmol/L)	Continue o tratamento com ERFANDEL®. Inicie ligante de fosfato juntamente com alimentos até que o nível de fosfato seja < 7,00 mg/dL. Uma redução de dose deve ser implementada para um nível de fosfato sérico sustentado de ≥ 7,00 mg/dL por um período de 2 meses ou se clinicamente necessário.
9,00-10,00 mg/dL (2,91-3,20 mmol/L)	Suspenda o tratamento com ERFANDEL® até que o nível de fosfato sérico volte para < 7,00 mg/dL (recomenda-se testes semanais). Inicie ligante de fosfato juntamente com alimentos até que o nível de fosfato sérico retorne a < 7,00 mg/dL. Reinicie o tratamento com a mesma dose.. Uma redução de dose deve ser implementada para um nível de fosfato sérico sustentado de ≥ 9,00 mg/dL por um período de 1 mês ou se clinicamente necessário.
> 10,00 mg/dL (> 3,20 mmol/L)	Suspenda o tratamento com ERFANDEL® até que o nível de fosfato sérico volte para < 7,00 mg/dL (recomenda-se testes semanais). Reinicie o tratamento no primeiro nível de dose reduzida. Se o nível de fosfato sérico de ≥ 10,00 mg/dL for mantido por > 2 semanas, erdafitinibe deve ser descontinuado permanentemente. Tratamento médico dos sintomas conforme clinicamente apropriado.
Alteração significativa da função renal basal ou hipocalcemia de Grau 3 devido a hiperfosfatemia.	ERFANDEL® deve ser descontinuado permanentemente.

^a Para níveis de fosfato ≥ 5,5 mg/dL (1,75 mmol/L), restrinja a ingestão de fosfato para 600-800 mg/dia.

Tratamento de distúrbio ocular

Antes do início de ERFANDEL®, realize um exame oftalmológico basal incluindo um teste de tela de Amsler, fundoscopia, acuidade visual e, se disponível, uma tomografia de coerência ótica (OCT).

Para prevenir e tratar olhos secos, use lágrimas artificiais substitutas, géis hidratantes ou lubrificantes ou pomadas oculares frequentemente, pelo menos a cada 2 horas durante as horas despertas. Olho seco grave relacionado ao tratamento deve ser avaliado por um oftalmologista.

Subsequentemente, examine os pacientes mensalmente, incluindo um teste de tela de Amsler e, se qualquer anormalidade for observada, siga as diretrizes de tratamento na Tabela 5.

Tabela 5: Diretrizes para tratamento de distúrbios oculares com o uso de ERFANDEL®

Distúrbio ocular	Gerenciamento da dose de ERFANDEL®

Grau 1: Assintomáticos ou sintomas leves; observações clínicas ou diagnósticas apenas, ou teste de tela de Amsler anormal.	Encaminhe para um exame oftalmológico (EO). Se um EO não puder ser realizado em 7 dias, suspenda ERFANDEL ® até que um EO possa ser realizado. Se não houver nenhuma evidência de toxicidade ocular no EO, continue ERFANDEL ® no mesmo nível de dose. Se o diagnóstico do EO for ceratite ou anormalidade retiniana (isto é, CSR*), suspenda ERFANDEL ® até resolução. Se reversível em 4 semanas no EO, reinicie na próxima dose menor. Ao reiniciar ERFANDEL ® continue a monitorar quanto à recidiva a cada 1 a 2 semanas por um mês. Considere novo aumento de dose caso não haja recidiva.
Grau 2: Moderado: atividades de vida diária ajustadas para a idade limitadas	Suspenda imediatamente ERFANDEL ® e encaminhe para um EO. Reinicie ERFANDEL ® no próximo nível de dose menor. Se o diagnóstico do EO for ceratite ou anormalidade retiniana (isto é, CSR*), suspenda ERFANDEL ® até resolução. Se resolvido (resolução completa e assintomática) em 4 semanas no EO, reinicie ERFANDEL ® no próximo nível de dose menor. Ao reiniciar o ERFANDEL ® continue a monitorar quanto à recidiva a cada 1 a 2 semanas por um mês.
Grau 3: Grave ou clinicamente significativo: Sem ameaça imediata a visão. Atividade de vida diária de autocuidado limitadas	Suspenda imediatamente ERFANDEL ® e encaminhe para um EO. Se resolvido (resolução completa e assintomática) em 4 semanas, então ERFANDEL ® pode ser reiniciado em 2 níveis de dose menores. Monitore quanto à recidiva a cada 1 a 2 semanas por um mês. Considere descontinuação permanente de ERFANDEL ® para recidiva.
Grau 4: Consequências de risco à visão; cegueira (20/200 ou pior)	Descontinue ERFANDEL ® permanentemente. Monitore até resolução completa ou estabilização.

*CSR: retinopatia serosa central

Modificações de dose para outras reações adversas

Alterações nas unhas, pele e mucosa foram observadas com **ERFANDEL**®. Siga as diretrizes de modificação de dose na Tabela 6.

Tabela 6: Modificações de dose recomendadas para reações adversas em unha, pele e mucosa com o uso de ERFANDEL®

Severidade da reação adversa	Gerenciamento da dose de ERFANDEL®
Distúrbio ungueal	
Grau 1	Continue na dose atual.
Grau 2	Considere suspender ERFANDEL ® com reavaliação em 1-2 semanas. Se for a primeira ocorrência e resolver para ≤ Grau 1 ou linha de base em 2 semanas, reinicie na mesma dose. Se o evento for recorrente ou levar > 2 semanas para resolver para ≤ Grau 1 ou linha de base, reinicie com 1 nível de dose abaixo.
Grau 3	Suspenda ERFANDEL ®, com reavaliação em 1-2 semanas. Quando resolver para ≤ Grau 1 ou linha de base, reinicie com 1 nível de dose abaixo.

Grau 4	Descontinue ERFANDEL [®] .
Pele seca e Toxicidade de pele	
Grau 1	Continue na dose atual.
Grau 2	Continue na dose atual.
Grau 3	Suspenda ERFANDEL [®] (por até 28 dias), com reavaliações semanais do quadro clínico. Quando resolver para $\leq$ Grau 1 ou linha de base, reinicie com 1 nível de dose abaixo.
Grau 4	Descontinue ERFANDEL [®] .
Mucosite Oral	
Grau 1	Continue na dose atual.
Grau 2	Considere suspender ERFANDEL [®] se o paciente tiver outros EAs de Grau 2 concomitantes relacionados ao medicamento. Suspenda ERFANDEL [®] se o paciente já estiver em tratamento de sintomas por mais de uma semana. Se o ERFANDEL [®] for suspenso, reavaliar em 1-2 semanas. Se esta for a primeira ocorrência de toxicidade e resolver para $\leq$ Grau 1 ou linha de base dentro de 2 semanas, reinicie com a mesma dose. Se o evento for recorrente ou levar > 2 semanas para resolver para $\leq$ Grau 1 ou linha de base, reinicie com 1 nível de dose abaixo.
Grau 3	Suspenda ERFANDEL [®] , com reavaliações do quadro clínico em 1-2 semanas. Quando resolver para $\leq$ Grau 1 ou linha de base, reinicie com 1 nível de dose abaixo.
Grau 4	Descontinue ERFANDEL [®] .
Boca seca	
Grau 1	Continue ERFANDEL [®] na dose atual.
Grau 2	Continue ERFANDEL [®] na dose atual.
Grau 3	Suspenda ERFANDEL [®] (por até 28 dias), com reavaliações semanais do quadro clínico. Quando resolver para $\leq$ Grau 1 ou linha de base, reinicie com 1 nível de dose abaixo.

Uso pediátrico (17 anos de idade ou menos)

A segurança e eficácia de **ERFANDEL**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Não há dados disponíveis.

Uso geriátrico (65 anos de idade ou mais)

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre esses pacientes e pacientes adultos mais jovens. Não são considerados necessários ajustes específicos de dose em pacientes idosos (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

Insuficiência renal

Com base nas análises farmacocinéticas populacionais, não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Dados limitados estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave.

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Dados limitados estão disponíveis em pacientes com comprometimento hepático severo.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas (RAs) são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos (EAs) considerados como estando razoavelmente associados ao uso de erdafitinibe com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com o erdafitinibe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

O perfil de segurança é fundamentado em dados agrupados de 479 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado irrissecável ou metastático que foram tratados com **ERFANDEL**[®] em estudos clínicos. Os pacientes foram tratados com **ERFANDEL**[®] com uma dose inicial de 8/9 mg por via oral uma vez ao dia. A duração média de tratamento foi de 4,8 meses (variação: 0,1 a 43,4 meses).

Para o regime diário de 8/9 mg, 473 (98,7%) pacientes relataram RAs. A RA mais comum foi hiperfosfatemia (78,5%). As RAs relatadas em $\geq 10\%$ foram diarreia (55,5%), estomatite (52,8%), boca seca (39,9%), apetite diminuído (31,7%), pele seca (28%), anemia (28,2%), constipação (27,3%), disgeusia (26,3%), síndrome de eritrodisestesia palmo-palmar (PPES) (25,5%), alopecia (23,2%), astenia (23,0%), onicólise (21,7%), alanina aminotransferase aumentada (21,7%), fadiga (20,3%), náusea (18,6%), perda de peso (18,4%), aspartato aminotransferase aumentado (18,0%), olho seco (16,7%), descoloração das unhas (15,9%), vômito (13,8%), creatinina sanguínea aumentada (13,8%), hiponatremia (13,4%), paroníquia (12,5%), distrofia ungueal (11,9%), onicomadese (11,5%), epistaxe (10,6%), distúrbio ungueal (10,2%), visão turva (10,2%) e dor abdominal (10,0%). As RAs de Grau 3 ou mais alto relatadas para $\geq 3\%$ foram estomatite (11%), hiponatremia (9%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (8%), anemia (6%), onicólise (5%), diarreia (4%), astenia (4%), apetite diminuído (3%), hiperfosfatemia (3%) e distrofia ungueal (3%). Reações adversas que levaram a uma redução de dose ocorreram em 55,1% dos pacientes. Estomatite (15,4%) foi o evento adverso mais comum que levou a uma redução de dose. Reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 12,1% dos pacientes. Descolamento do epitélio pigmentar da retina (1,7%) foi o evento adverso mais comum que levou a descontinuação do tratamento.

A Tabela 7 apresenta as RAs relatadas em pacientes tratados com **ERFANDEL**[®] na dose de 8/9 mg uma vez ao dia. As RAs são listadas por classe

de sistemas e órgãos e frequência: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$) e desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência, as RAs são apresentadas em ordem de frequência decrescente.

Tabela 7: Reações adversas reportadas em pacientes tratados com ERFANDEL®

Categoria RA		BLC3001 ERDA Coorte 1 e Coorte 2 (8 ou 9 mg QD) (N=308)			mUC Pool ERDA 8 ou 9 mg QD (N=479)		
Classe de sistemas de órgão da MedDRA	Frequência da Categoria ^a	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais							
Diarreia	muito comum	57	4	< 1	56	4	< 1
Estomatite	muito comum	48	9	0	53	11	0
Boca Seca	muito comum	38	< 1	0	40	< 1	0
Constipação	muito comum	25	<1	0	27	1	0
Náusea	muito comum	16	1	0	19	1	0
Vômito	muito comum	12	1	0	14	2	0
Dor abdominal	muito comum	10	2	0	10	1	0
Dispepsia	comum	6	0	0	7	0	0
Ulceração oral	comum	4	<1	0	3	<1	0
Hiperfosfatemia							
Hiperfosfatemia	muito comum	79	2	< 1	78	3	< 1
Distúrbios ungueal							
Onicólise	muito comum	24	6	0	22	5	0
Descoloração ungueal	muito comum	17	2	0	16	1	0
Paroníquia	muito comum	9	< 1	0	13	1	0
Distrofia ungueal	muito comum	10	2	0	12	3	0
Onicomadese	muito comum	14	2	0	11	1	0
Distúrbio ungueal	muito comum	10	1	0	10	2	0
Onicália	comum	3	1	0	4	1	0
Crista ungueal	comum	3	< 1	0	3	< 1	0
Onicoclasia	comum	1	0	0	1	< 1	0
Sangramento do leito ungueal	incomum	< 1	0	0	< 1	0	0
Desconforto ungueal	incomum	< 1	0	0	< 1	0	0
Distúrbios cutâneos							
Pele seca	muito comum	24	2	0	28	1	0
Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	muito comum	26	9	0	25	8	0
Alopecia	muito comum	21	1	0	23	1	0
Prurido	comum	4	0	0	4	0	0
Erupção cutânea	comum	4	0	0	4	<1	0
Fissuras cutâneas	comum	3	< 1	0	4	< 1	0
Hiperceratose	comum	3	0	0	3	< 1	0
Esfoliação cutânea	comum	3	0	0	3	0	0
Xeroderma	comum	4	0	0	3	0	0
Eczema	comum	3	0	0	2	0	0
Lesão cutânea	comum	2	< 1	0	1	< 1	0
Toxicidade cutânea	incomum	1	< 1	0	1	< 1	0
Eritema palmar	incomum	< 1	0	0	< 1	0	0
Atrofia cutânea	incomum	1	0	0	< 1	0	0
Metabolismo e distúrbios de nutrição							

Categoria RA		BLC3001 ERDA Coorte 1 e Coorte 2 (8 ou 9 mg QD) (N=308)			mUC Pool ERDA 8 ou 9 mg QD (N=479)		
Classe de sistemas de órgão da MedDRA	Frequência da Categoria ^a	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Apetite reduzido	muito comum	31	3	0	32	3	0
Hiponatremia	muito comum	13	6	2	13	7	2
Hipercalcemia	comum	5	1	0	6	1	0
Hiperparatireoidismo	comum	4	0	0	3	0	0
Distúrbios oculares							
Olho seco	muito comum	15	< 1	0	17	< 1	0
Visão turva	muito comum	7	0	0	10	0	0
Conjuntivite	comum	10	0	0	10	0	0
Lacrimação aumentada	comum	9	0	0	9	0	0
Ceratite	comum	5	1	0	5	1	0
Acuidade visual reduzida	comum	4	0	0	5	< 1	0
Comprometimento visual	comum	4	0	0	5	0	0
Xeroftalmia	comum	6	< 1	0	5	< 1	0
Catarata	comum	4	<1	0	4	<1	<1
Blefrite	comum	3	0	0	3	0	0
Ceratite ulcerativa	comum	< 1	< 1	0	1	< 1	0
Investigações							
Alanina aminotransferase aumentada	muito comum	21	2	0	22	2	0
Perda de peso	muito comum	19	2	0	18	2	0
Aspartato aminotransferase aumentado	muito comum	19	2	0	18	1	0
Creatinina sanguínea aumentada	muito comum	15	0	0	14	0	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático							
Anemia	muito comum	28	5	0	28	6	0
Distúrbios do sistema nervoso							
Disgeusia	muito comum	26	< 1	0	26	1	0
Retinopatia serosa central							
Coriorretinopatia	comum	6	0	0	6	0	0
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	comum	5	1	0	5	1	0
Descolamento da retina	comum	1	0	0	3	< 1	0
Retinopatia	comum	2	0	0	2	< 1	0
Descolamento vítreo	comum	< 1	0	0	1	< 1	0
Edema de retina	incomum	0	0	0	1	< 1	0
Descolamento de epitélio pigmentado macular da retina	incomum	1	< 1	0	< 1	< 1	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							

Categoria RA		BLC3001 ERDA Coorte 1 e Coorte 2 (8 ou 9 mg QD) (N=308)			mUC Pool ERDA 8 ou 9 mg QD (N=479)		
Classe de sistemas de órgão da MedDRA	Frequência da Categoria ^a	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Epistaxe	muito comum	12	0	0	11	0	0
Secura nasal	comum	5	0	0	5	0	0
Distúrbios renais e urinários							
Insuficiência renal	comum	4	1	0	5	<1	0
Lesão renal aguda	comum	6	2	<1	5	2	<1
Falência renal	comum	3	1	0	3	1	0
Distúrbios hepatobiliares							
Hiperbilirrubinemia	comum	2	1	0	3	1	0
Função hepática anormal	comum	3	0	0	2	0	0
Citólise hepática	comum	2	0	0	1	0	0
Distúrbios vasculares							
Calcificação vascular	incomum	<1	<1	0	<1	<1	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração							
Astenia	muito comum	22	3	0	23	4	0
Fatiga	muito comum	16	1	<1	20	2	<1
Secura na mucosa	incomum	1	0	0	1	0	0
^a As categorias de frequência são baseadas na frequência de todas os Graus (%) em mUC Pool ERDA 8 ou 9 mg grupo QD; muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$). Observação: O grupo 'mUC Pool ERDA 8 ou 9 mg QD' dados incluídos de mUC pacientes tratados com 8 ou 9 mg QD de estudos concluídos EDI1001 (05JUL2017) BLC2001 (estudo principal 27JUL2021) bem como estudo em andamento BLC3001 (Coorte 1 and Coorte 2; data de corte de 15JAN2023), BLC2001 (DDI subestudo, 15SEP2022) e BLC2002 (sujeitos do braço de monoterapia apenas, 30SEP2022). Observação: As porcentagens são arredondadas para o inteiro mais próximo; porcentagens que são > 0 e $< 0,5$ são apresentadas como < 1 . Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1.							

Os seguintes RAs foram relatados com a administração de **ERFANDEL**[®] e são considerados efeitos de classe dos inibidores de tirosina quinase de FGFR ocorrendo na frequência mais alta:

Retinopatia serosa central (CSR)

CSR foi relatada com o uso de **ERFANDEL**[®], bem como com outros inibidores de FGFR. Reações adversas de CSR foram relatadas em 21,5% dos pacientes. Os eventos mais comumente relatados foram coriorretinopatia, descolamento do RPE, descolamento da retina, retinopatia e fluido sub-retiniano. A maioria dos eventos de retinopatia serosa central ocorreu nos primeiros 90 dias de tratamento. O tempo médio até o primeiro início de eventos de qualquer Grau foi de 45 dias (vide "Advertências e Precauções").

Outros distúrbios oculares

Distúrbios oculares (diferentes de retinopatia serosa central) foram relatados em 43,2% dos pacientes. Os eventos mais comumente relatados foram olho seco (16,7%) e visão turva (10,2% dos pacientes). Dos pacientes com eventos, 7,5% apresentaram reduções de dose e 9,2% apresentaram interrupções de dose. Houve 2,1% que descontinuaram o erdafitinibe em razão de distúrbios oculares. O tempo médio até o primeiro início de

distúrbios oculares foi de 49 dias (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios ungueais

Distúrbios ungueais foram relatados em 62,6% dos pacientes. Os eventos comumente relatados incluíram onicólise (21,7%), descoloração ungueal (15,9%), paroníquia (12,5%), distrofia ungueal (11,9%) e onicomadese (11,5%). A incidência de distúrbios ungueais aumentou depois do primeiro mês de exposição. O tempo médio para início para qualquer grau de distúrbio ungueal foi 63 dias.

Distúrbios cutâneos

Distúrbios cutâneos foram relatados em 54,5% dos pacientes. Os eventos mais comumente relatados foram pele seca (28%) e síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (25,5%). O tempo médio para início de qualquer grau de distúrbio cutâneo foi 47 dias.

Distúrbios gastrointestinais

Distúrbios gastrointestinais foram relatados em 83,9% dos pacientes. Os eventos mais comumente relatados foram diarreia (55,5%), estomatite (52,8%) e boca seca (39,9%). O tempo médio para início de qualquer grau de distúrbio gastrointestinal foi de 15 dias.

Hiperfosfatemia e mineralização de tecidos moles

ERFANDEL[®] pode causar hiperfosfatemia. Os seguintes eventos foram observados no cenário de hiperfosfatemia: mineralização de tecidos moles, calcinose cutânea, calcifilaxia não urêmica e calcificação vascular. Aumentos nos níveis de fosfato é uma anormalidade laboratorial esperada e temporária (vide “Características Farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas”). Hiperfosfatemia foi relatada como evento adverso em 78,5% dos pacientes tratados com **ERFANDEL**[®]. Nenhum evento de hiperfosfatemia foi relatado como sério. Hiperfosfatemia foi relatada precocemente durante o tratamento com erdafitinibe, com eventos de Grau 1-2 ocorrendo geralmente nos primeiros 3 ou 4 meses e eventos de Grau 3 ocorrendo no primeiro mês. O tempo médio para início de qualquer grau de evento de hiperfosfatemia foi 16 dias. Calcificação vascular foram observados em 0,3% dos pacientes tratados com **ERFANDEL**[®].

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **ERFANDEL**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Aceleração do crescimento e epifisiólise da cabeça femoral foram relatadas em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) recebendo erdafitinibe em estudos clínicos fora da indicação autorizada e uso off-label no período pós-comercialização.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não há informação sobre superdose com **ERFANDEL**[®].

Tratamento

Não há um antídoto específico conhecido para superdose de **ERFANDEL®**. Em caso de uma superdose, interrompa a administração de **ERFANDEL®**, tome medidas de suporte gerais até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou se resolvido.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

DIZERES LEGAIS

Registro - 1.1236.3433

Farm Resp: Erika Diago Rufino– CRF/SP no 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Produzido por:

Janssen-Cilag S.P.A. - Latina - Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. São José dos Campos, Brasil



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/08/2026.



CCDS 2407

VPS TV 17.0

