▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Balversa 3 mg comprimidos revestidos por película
Balversa 4 mg comprimidos revestidos por película
Balversa 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Balversa 3 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de erdafitinib.

Balversa 4 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de erdafitinib.

Balversa 5 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de erdafitinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos de 3 mg
Comprimido revestido por película amarelo, redondo e biconvexo, com 7,6 mm de diâmetro, com "3" gravado num dos lados e "EF" no outro lado.

Comprimidos de 4 mg
Comprimido revestido por película cor de laranja, redondo e biconvexo, com 8,1 mm de diâmetro, com "4" gravado num dos lados e "EF" no outro lado.

Comprimidos de 5 mg
Comprimido revestido por película castanho, redondo e biconvexo, com 8,6 mm de diâmetro, com "5" gravado num dos lados e "EF" no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Balversa em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) irressecável ou metastático, com alterações genéticas suscetíveis no gene FGFR3, que tenham recebido, pelo menos, uma linha de tratamento anterior contendo um inibidor PD-1 ou PD-L1, no contexto de tratamento de tumores irressecáveis ou metastáticos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Balversa deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Antes do tratamento com Balversa, o médico tem de ter confirmação da presença de uma ou mais alterações suscetíveis do gene FGFR3 (ver secção 5.1), avaliada com recurso a um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (IVD) com marcação CE para o efeito pretendido correspondente. Caso não esteja disponível um IVD com marcação CE, deve ser utilizado um teste alternativo validado.

Posologia

A dose inicial recomendada de Balversa é de 8 mg por via oral, uma vez por dia.
Esta dose deve ser mantida e o nível de fosfato sérico deve ser avaliado entre os dias 14 e 21 após o início do tratamento. Aumentar a dose para 9 mg uma vez por dia se o nível de fosfato sérico for <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) e não houver toxicidade relacionada com o fármaco. Se o nível de fosfato for igual ou superior a 9,0 mg/dl, seguir as modificações de dose relevantes na Tabela 2. Após o dia 21, o nível de fosfato sérico não deve ser utilizado como guia para a tomada de decisão relativa ao aumento da dose.

Se ocorrerem vómitos em qualquer momento após a toma de Balversa, a dose seguinte deve ser tomada no dia seguinte.

Duração do tratamento
O tratamento deve continuar até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Omissão de dose
Se houver omissão de uma dose de Balversa, esta pode ser tomada assim que possível. A dose diária de Balversa deve ser retomada no horário habitual no dia seguinte. Não devem tomar-se comprimidos adicionais para compensar a dose em falta.

Redução de dose e gestão de reações adversas
Consultar o esquema de redução de dose recomendado nas Tabelas 1 a 5.

Tabela 1: Esquema de redução de dose de Balversa

Dose	**1.ª redução de dose**	**2.ª redução de dose**	**3.ª redução de dose**	**4.ª redução de dose**	**5.ª redução de dose**
9 mg → (p.ex., três comprimidos de 3 mg)	8 mg (p.ex., 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)	Parar
8 mg → (p.ex., 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)	Parar	

Gestão da hiperfosfatemia
A hiperfosfatemia é um efeito farmacodinâmico esperado e transitório dos inibidores do FGFR (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). As concentrações de fosfato devem ser avaliadas antes da primeira dose e, posteriormente, monitorizadas mensalmente. Na presença de concentrações elevadas de fosfato em doentes tratados com Balversa, devem seguir-se as recomendações de modificação de dose constantes da Tabela 2. Na presença de concentrações de fosfato persistentemente elevadas, deve considerar-se a adição de um quelante de fosfato que não contenha cálcio (p.ex., carbonato de sevelâmero), conforme necessário (ver Tabela 2).

Tabela 2: Modificações de dose recomendadas com base nas concentrações séricas de fosfato com a utilização de Balversa após aumento da dose

Concentração sérica de fosfato	**Gestão de Balversa**
Na presença de concentrações de fosfato ≥5,5 mg/dl (1,75 mmol/l), limitar a ingestão de fosfato a 600-800 mg/dia.	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Continuar Balversa na dose atual.
7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Continuar o tratamento com Balversa. Iniciar um quelante de fosfato com alimentos até que o nível de fosfato seja <7,00 mg/dl. Deve implementar-se uma redução de dose para níveis de fosfato séricos ≥7,00 mg/dl mantidos durante um período de 2 meses ou na presença de acontecimentos adversos adicionais ou desequilíbrios eletrolíticos adicionais relacionados com hiperfosfatemia prolongada.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Suspender o tratamento com Balversa até que o nível de fosfato sérico regresse a <7,00 mg/dl (recomenda-se a realização de análises semanais). Iniciar um quelante de fosfato com alimentos até que o nível de fosfato sérico regresse a <7,00 mg/dl. Reiniciar o tratamento no mesmo nível de dose (ver Tabela 1). Deve implementar-se uma redução de dose para níveis de fosfato sérico ≥9,00 mg/dl mantidos durante um período de 1 mês ou na presença de acontecimentos adversos adicionais ou desequilíbrios eletrolíticos adicionais relacionados com hiperfosfatemia prolongada.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Suspender o tratamento com Balversa até que o nível de fosfato sérico regresse a <7,00 mg/dl (recomenda-se a realização de análises semanais). Reiniciar o tratamento no primeiro nível de redução de dose (ver Tabela 1). Se o nível de fosfato sérico ≥10,00 mg/dl se mantiver durante período >2 semanas, Balversa deve ser descontinuado permanentemente. Gestão médica dos sintomas, conforme clinicamente adequado (ver secção 4.4).
Alteração significativa em relação à função renal basal ou hipocalcemia de Grau 3 devido a hiperfosfatemia.	Balversa deve ser descontinuado permanentemente. Gestão médica, conforme clinicamente adequado.

Gestão de afeções oculares

O tratamento com Balversa deve ser descontinuado ou modificado com base na toxicidade relacionada com o erdafitinib, conforme se descreve na Tabela 3.

Tabela 3: Diretrizes de gestão de afeções oculares com a utilização de Balversa

Classificação da gravidade	**Gestão da dose de Balversa**
Grau 1 Assintomático ou com sintomas ligeiros; apenas observações clínicas ou de diagnóstico ou teste da grelha de Amsler alterado.	Encaminhar o doente para uma consulta de oftalmologia para posterior exame oftalmológico (EO). Se não for possível efetuar um EO no período de 7 dias, suspender Balversa até que o EO possa ser efetuado. Se não houver evidência de toxicidade ocular no EO, continuar Balversa no mesmo nível de dose. Se o diagnóstico resultante do EO for queratite ou anomalia da retina (p. ex, RSC[a]), suspender Balversa até resolução. Se for reversível no prazo de 4 semanas, conforme EO, retomar na dose imediatamente inferior. Após reiniciar Balversa, monitorizar o doente quanto à recorrência a cada 1-2 semanas durante um mês e, posteriormente, conforme clinicamente adequado. Considerar o aumento da dose se não houver recorrência.
Grau 2 Moderado; limitação das atividades da vida diária (AVD) próprias da idade.	Suspender Balversa de imediato e encaminhar o doente para uma consulta de oftalmologia para posterior EO. Se não houver evidência de toxicidade ocular, retomar a terapêutica com erdafitinib no nível de dose imediatamente inferior após a resolução. Em caso de resolução (resolução completa ou estabilização e assintomático) no prazo de 4 semanas, conforme EO, retomar Balversa no nível de dose imediatamente inferior. Após reiniciar Balversa, monitorizar o doente quanto à recorrência a cada 1 a 2 semanas durante um mês e, posteriormente, conforme clinicamente adequado.
Grau 3 Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco imediato para a visão; limitação das AVD de autocuidados.	Suspender Balversa de imediato e encaminhar o doente para uma consulta de oftalmologia para posterior EO. Em caso de resolução (resolução completa ou estabilização e assintomático) no prazo de 4 semanas, Balversa pode ser retomado dois níveis de dose abaixo. Após reiniciar Balversa, monitorizar o doente quanto à recorrência a cada 1 a 2 semanas durante um mês e, posteriormente, conforme clinicamente adequado. Considerar a descontinuação permanente de Balversa em caso de recorrência.
Grau 4 Consequências que põem em risco a visão; cegueira (20/200 ou pior).	Descontinuar permanentemente Balversa. Monitorizar até resolução completa ou estabilização.

[a] RSC – retinopatia serosa central, ver secção 4.4

Alterações das unhas, da pele e das mucosas

Foram observadas alterações das unhas, da pele e das mucosas com Balversa. O tratamento com Balversa deve ser descontinuado ou modificado com base na toxicidade relacionada com o erdafitinib, conforme se descreve na Tabela 4.

Tabela 4: Modificações de dose recomendadas para reações adversas nas unhas, na pele e nas mucosas com a utilização de Balversa

Gravidade da reação adversa	**Balversa**
Afeções das unhas	***Gestão da dose de Balversa***
Grau 1	Continuar Balversa na dose atual.
Grau 2	Suspender Balversa, com reavaliação em 1-2 semanas. Se se tratar da primeira ocorrência e regredir para ≤Grau 1 ou para a situação inicial no período de 2 semanas, reiniciar na mesma dose. Se se tratar de um acontecimento recorrente ou demorar >2 semanas para melhorar para ≤Grau 1 ou para a situação inicial, reiniciar na dose imediatamente inferior.
Grau 3	Suspender Balversa, com reavaliação em 1-2 semanas. Quando melhorar para ≤Grau 1 ou para situação inicial, reiniciar na dose imediatamente inferior.
Grau 4	Descontinuar Balversa.
Pele seca e toxicidade cutânea	
Grau 1	Continuar Balversa na dose atual.
Grau 2	Continuar Balversa na dose atual.
Grau 3	Suspender Balversa (até 28 dias), com reavaliações semanais do estado clínico. Quando melhorar para ≤Grau 1 ou para a situação inicial, reiniciar na dose imediatamente inferior.
Grau 4	Descontinuar Balversa.
Mucosite oral	
Grau 1	Continuar Balversa na dose atual.
Grau 2	Suspender Balversa se o doente tiver outras reações adversas concomitantes de Grau 2 relacionadas com o erdafitinib. Suspender Balversa se o doente já estiver a fazer controlo dos sintomas há mais de uma semana. Se Balversa for suspenso, reavaliar em 1-2 semanas. Se se tratar da primeira ocorrência de toxicidade e melhorar para ≤Grau 1 ou para a situação inicial no período de 2 semanas, reiniciar na mesma dose. Se se tratar de um acontecimento recorrente ou demorar >2 semanas para melhorar para ≤Grau 1 ou para a situação inicial, reiniciar na dose imediatamente inferior.
Grau 3	Suspender Balversa, com reavaliação do estado clínico em 1-2 semanas. Quando melhorar para ≤Grau 1 ou para a situação inicial, reiniciar na dose imediatamente inferior.
Grau 4	Descontinuar Balversa.
Boca seca	
Grau 1	Continuar Balversa na dose atual.
Grau 2	Continuar Balversa na dose atual.
Grau 3	Suspender Balversa (até 28 dias), com reavaliações semanais do estado clínico. Quando melhorar para ≤Grau 1 ou para a situação inicial, reiniciar na dose imediatamente inferior.

Tabela 5: Modificações de dose recomendadas para outras reações adversas com a utilização de Balversa

Outras reações adversas[a]	
Grau 3	Suspender Balversa até que a toxicidade melhore para Grau 1 ou para a situação inicial, podendo então retomar-se Balversa na dose imediatamente inferior.
Grau 4	Descontinuar permanentemente.

[a] Ajuste de dose classificado de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI CTCAEv5.0).

Populações especiais

Compromisso renal

Com base em análises farmacocinéticas populacionais (PK), não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não existem dados sobre a utilização de Balversa em doentes com compromisso renal grave. Deve ser considerado um tratamento alternativo em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Existem dados limitados sobre a utilização de Balversa em doentes com compromisso hepático grave. Deve ser considerado um tratamento alternativo em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Idosos

Não se consideram necessários ajustes de dose específicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Estão disponíveis dados limitados em doentes com idade superior a 85 anos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de erdafitinib na população pediátrica no tratamento do carcinoma urotelial. A segurança e eficácia do erdafitinib em doentes pediátricos (< 18 anos de idade) não foram estabelecidas. Os dados de segurança atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8.

Modo de administração

Balversa destina-se a ser administrado por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias.
A ingestão de toranja ou laranjas de Sevilha (vulgo laranja-azeda) deve ser evitada durante o tratamento com Balversa devido à inibição potente do CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Afeções oculares

Antes de iniciar o tratamento com Balversa, deve efetuar-se um exame oftalmológico basal, incluindo um teste de Grelha de Amsler, fundoscopia, acuidade visual e, se disponível, uma tomografia de coerência ótica (OCT).
Balversa pode provocar afeções oculares, incluindo retinopatia serosa central (RSC) (um termo agrupado que inclui o descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEPR)) que resulta em defeito do campo visual (ver secções 4.7 e 4.8). A incidência global de retinopatia serosa central foi mais elevada em doentes com ≥65 anos de idade (33,3%) do que em doentes com <65 anos de idade (28,8%). Foram notificados acontecimentos de DEPR mais frequentemente em doentes com ≥65 anos de idade (6,3%) do que em doentes com <65 anos de idade (2,1%). Recomenda-se uma monitorização clínica rigorosa em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, bem como em doentes com doenças oftalmológicas clinicamente significativas, tais como doenças da retina, incluindo, entre

outras, retinopatia serosa central, degenerescência macular/retiniana, retinopatia diabética e descolamento da retina anterior (ver secção 4.8).

Ocorreram sintomas de olho seco em 16,7% dos doentes durante o tratamento com Balversa e foram de Grau 3 ou 4 em 0,3% dos doentes (ver secção 4.8). Todos os doentes devem receber profilaxia ou tratamento para o olho seco com demulcentes oftálmicos (por exemplo, lágrimas artificiais, geles ou pomadas hidratantes ou lubrificantes para os olhos), pelo menos a cada 2 horas, durante as horas de vigília. Casos graves de olho seco relacionados com o tratamento devem ser avaliados por um oftalmologista.

Efetuar exames oftalmológicos mensais, incluindo um teste da Grelha de Amsler, durante os primeiros 4 meses de tratamento e, posteriormente, a cada 3 meses, e com carácter de urgência, em qualquer altura, em caso de sintomas visuais (ver secção 4.2). Caso se observe alguma anomalia, seguir as recomendações de gestão constantes da Tabela 3. O exame oftalmológico deve incluir uma avaliação da acuidade visual, exame com lâmpada de fenda, fundoscopia e tomografia de coerência ótica. Deve ser feita uma monitorização atenta, incluindo exames clínicos oftalmológicos, nos doentes que reiniciaram Balversa após um acontecimento adverso ocular.

Em caso de RSC, Balversa deve ser suspenso e descontinuado permanentemente se o acontecimento não se resolver no prazo de 4 semanas ou se for de Grau 4 em termos de intensidade. Na presença de reações adversas oculares, seguir as recomendações de modificação de dose (ver secção 4.2, Gestão de afeções oculares).

Hiperfosfatemia
Balversa pode causar hiperfosfatemia. A hiperfosfatemia prolongada pode levar à mineralização dos tecidos moles, calcinose cutânea, calcifilaxia não urémica, hipocalcemia, anemia, hiperparatiroidismo secundário, cãibras musculares, atividade convulsiva, prolongamento do intervalo QT e arritmias. A hiperfosfatemia foi notificada nas fases iniciais do tratamento com Balversa, sendo que a maioria dos acontecimentos ocorreram geralmente nos primeiros 3-4 meses e os acontecimentos de Grau 3 ocorreram no primeiro mês.

Monitorizar o doente quanto à ocorrência de hiperfosfatemia durante o tratamento. Para níveis de fosfato sérico ≥5,5 mg/dl (ver secção 4.2), deve restringir-se a ingestão de fosfato na dieta (600-800 mg por dia) e evitar-se a utilização concomitante de agentes que possam aumentar os níveis de fosfato sérico. A suplementação com vitamina D em doentes a receber erdafitinib não é recomendada devido ao potencial contributo para o aumento dos níveis séricos de fosfato e de cálcio.

Se o fosfato sérico for superior a 7,0 mg/dl, considerar a adição de um quelante de fosfato oral até que o nível de fosfato sérico regresse a <7,0 mg/dl. Considerar a suspensão, redução da dose ou a descontinuação permanente de Balversa com base na duração e na intensidade da hiperfosfatemia, de acordo com a Tabela 2 (ver secção 4.2).

Utilização com medicamentos que se sabe que prolongam o intervalo QT
Recomenda-se precaução na administração de Balversa com medicamentos que se sabe que prolongam o intervalo QT ou medicamentos com potencial para induzir torsades de pointes, tais como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (p.ex., quinidina, disopiramida) ou de classe III (p.ex., amiodarona, sotalol, ibutilida), antibióticos macrólidos, ISRS (p.ex., citalopram, escitalopram), metadona, moxifloxacina e antipsicóticos (p.ex., haloperidol e tioridazina).

Hipofosfatemia
Pode ocorrer hipofosfatemia durante o tratamento com Balversa. O nível de fosfato sérico deve ser monitorizado durante o tratamento com erdafitinib e nos intervalos do tratamento com erdafitinib. Se o nível de fosfato sérico descer para valores inferiores ao normal, a terapêutica de diminuição de fosfato e as restrições alimentares de fosfato (se aplicável) devem ser descontinuadas. A hipofosfatemia grave pode manifestar-se por confusão, convulsões, alterações neurológicas focais, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, fraqueza muscular, rabdomiólise e anemia hemolítica. Consultar as

modificações de dose na secção 4.2. As reações de hipofosfatemia foram de Grau 3-4 em 1,0% dos doentes.

Afeções das unhas
Muito frequentemente, podem ocorrer afeções das unhas, incluindo onicólise, descoloração das unhas e paroníquia, com o tratamento com Balversa (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidades ungueais. Os doentes devem ser aconselhados sobre o tratamento preventivo, como boas práticas de higiene, fortalecedores de unhas de venda livre, se necessário, e monitorização quanto a sinais de infeção. O tratamento com Balversa deve ser descontinuado ou modificado com base na toxicidade relacionada com o erdafitinib, conforme se descreve na Tabela 4.

Afeções cutâneas
Muito frequentemente, podem ocorrer afeções cutâneas, incluindo pele seca, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP), alopecia e prurido, com o tratamento com Balversa (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados e receber cuidados de suporte, como evitar a exposição desnecessária à luz solar e o uso excessivo de sabão e de banhos. Os doentes devem usar hidratantes regularmente e evitar produtos perfumados. O tratamento com Balversa deve ser descontinuado ou modificado com base na toxicidade relacionada com o erdafitinib, conforme se descreve na Tabela 4.

Reações de fotossensibilidade
Deve ter-se precaução com a exposição solar, utilizando vestuário de proteção e/ou protetor solar, devido ao potencial risco de reações de fototoxicidade associadas ao tratamento com Balversa.

Afeções das mucosas
Muito frequentemente, pode ocorrer estomatite e boca seca com o tratamento com Balversa (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica em caso de agravamento dos sintomas. Os doentes devem ser monitorizados e receber cuidados de suporte, como ter uma boa higiene oral, bochechar com bicarbonato de sódio 3 ou 4 vezes por dia, conforme necessário, e evitar alimentos picantes e/ou ácidos. O tratamento com Balversa deve ser descontinuado ou modificado com base na toxicidade relacionada com o erdafitinib, conforme se descreve na Tabela 4.

Análises laboratoriais
Foram notificadas elevações da creatinina, hiponatremia, elevações das transaminases e anemia em doentes a receber Balversa (ver secção 4.8). Durante o tratamento com Balversa, deve avaliar-se regularmente o hemograma completo e bioquímica sérica para monitorizar o aparecimento destas alterações.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento
Com base no mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de reprodução em animais, o erdafitinib é embriotóxico e teratogénico (ver secção 5.3). As mulheres grávidas devem ser informadas do risco potencial para o feto. As doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar métodos contracetivos altamente eficazes antes e durante o tratamento e durante 1 mês após a última dose (ver secção 4.6). Os doentes do sexo masculino devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz (p.ex., preservativo) e não podem doar ou conservar sémen durante o tratamento e durante 1 mês após a última dose de Balversa (ver secção 4.6).

Recomenda-se a realização de um teste de gravidez com um ensaio de elevada sensibilidade em mulheres com potencial reprodutivo antes de se iniciar Balversa.

Combinação com inibidores potentes ou moderados do CYP2C9 ou do CYP3A4
A utilização concomitante de Balversa com inibidores moderados do CYP2C9 ou potentes do CYP3A4 requer um ajuste de dose (ver secção 4.5).

Combinação com indutores potentes ou moderados do CYP3A4
Não se recomenda a coadministração de Balversa com indutores potentes do CYP3A4. A utilização concomitante de Balversa com indutores moderados do CYP3A4 requer um ajuste de dose (ver secção 4.5).

Combinação com contracetivos hormonais
A administração concomitante de Balversa pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais. As doentes que utilizam contracetivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um contracetivo alternativo que não seja afetado por indutores enzimáticos (p.ex., dispositivo intrauterino não hormonal) ou um método contracetivo não hormonal adicional (p.ex., preservativo) durante o tratamento e até 1 mês após a última dose de Balversa (ver secções 4.5 e 4.6).

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos em Balversa
Inibidores moderados do CYP2C9 ou inibidores potentes do CYP3A4
A coadministração com um inibidor moderado do CYP2C9 ou potente do CYP3A4 aumentou a exposição ao erdafitinib e pode levar a um aumento da toxicidade relacionada com o fármaco. As razões da média (IC 90%) da $C_{máx}$ e da AUC_{∞} do erdafitinib foram de 121% (99,9; 147) e 148% (120; 182), respetivamente, quando coadministrado com fluconazol, um inibidor moderado do CYP2C9 e do CYP3A4, em relação ao erdafitinib isolado. A $C_{máx}$ do erdafitinib foi de 105% (IC 90%: 86,7; 127) e a AUC_{∞} foi de 134% (IC 90%: 109; 164) quando coadministrado com itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4 e inibidor da gp-P , em relação ao erdafitinib isolado. Considerar a utilização de agentes alternativos com potencial de inibição enzimática nulo ou reduzido. Se Balversa for coadministrado com um inibidor moderado do CYP2C9 ou potente do CYP3A4 (como itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol, ceritinib, claritromicina, telitromicina, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodona, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarona, piperina), reduzir a dose de Balversa para a dose imediatamente inferior com base na tolerabilidade (ver secção 4.2). Se o inibidor moderado do CYP2C9 ou potente do CYP3A4 for descontinuado, a dose de Balversa pode ser ajustada consoante a tolerabilidade (ver secção 4.4).

A ingestão de toranja ou laranjas de Sevilha (laranja azeda) deve ser evitada durante o tratamento com Balversa devido à inibição potente do CYP3A4 (ver secção 4.2).

Indutores potentes ou moderados do CYP3A4
A coadministração com carbamazepina, um indutor potente do CYP3A4 e fraco do CYP2C9, leva a uma diminuição da exposição ao erdafitinib. As razões da média da $C_{máx}$ e da AUC_{∞} do erdafitinib foram de 65,4% (IC 90%: 60,8; 70,5) e 37,7% (IC 90%: 35,4; 40,2), respetivamente, quando coadministrado com carbamazepina, em relação ao erdafitinib isolado. Evitar a coadministração de Balversa com indutores potentes do CYP3A4 (como apalutamida, enzalutamida, lumacaftor, ivosidenib, mitotano, rifapentina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipericão). Se Balversa for coadministrado com um indutor moderado do CYP3A4 (como dabrafenib, bosentano, cenobamato, elagolix, efavirenz, etravirina, lorlatinib, mitapivato, modafinil, pexidartinib, fenobarbital, primidona, repotrectinib, rifabutina, sotorasib, telotristato de etilo), a dose deve ser aumentada cuidadosamente em 1 a 2 mg e ajustada gradualmente a cada duas a três semanas com base na monitorização clínica de reações adversas, não devendo exceder 9 mg. Se o indutor moderado do CYP3A4 for descontinuado, a dose de Balversa pode ser ajustada consoante a tolerabilidade (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos de Balversa noutros medicamentos
Principais substratos da isoforma CYP (incluindo contracetivos hormonais)
As razões da média da $C_{máx}$ e da AUC_{∞} do midazolam (um substrato sensível do CYP3A4) foram de 86,3% (IC 90%: 73,5; 101) e 82,1% (IC 90%: 70,8; 95,2), respetivamente, quando coadministrado com erdafitinib, em relação ao midazolam isolado. O erdafitinib não tem um efeito clinicamente

significativo na farmacocinética do midazolam. No entanto, não é possível excluir a hipótese de que a indução do CYP3A4 após a administração isolada de Balversa ou a administração concomitante de outros indutores do CYP3A4 com Balversa possa reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais. As doentes que utilizam contracetivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um contracetivo alternativo que não seja afetado por indutores enzimáticos (p.ex., dispositivo intrauterino não hormonal) ou um método contracetivo não hormonal adicional (p.ex., preservativo) durante o tratamento e até 1 mês após a última dose de Balversa (ver secção 4.4).

Substratos da glicoproteína P (gp-P)
O erdafitinib é um inibidor da gp-P. A administração concomitante de Balversa com substratos da gp-P pode aumentar a sua exposição sistémica. Os substratos da gp-P de índice terapêutico estreito orais (como a colquicina, a digoxina, o dabigatrano e o apixabano) devem ser tomados pelo menos 6 horas antes ou depois do erdafitinib, para minimizar o potencial de interações.

Substratos do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2)
As razões da média da $C_{máx}$ e da AUC_{∞} da metformina (um substrato sensível do OCT2) foram de 109% (IC 90%: 90,3; 131) e 114% (IC 90%: 93,2; 139), respetivamente, quando coadministrada com erdafitinib, em relação à metformina isolada. O erdafitinib não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da metformina.

Medicamentos que podem alterar os níveis de fosfato séricos
Em doentes a receber Balversa, devem ser evitados medicamentos que possam alterar os níveis de fosfato sérico até à avaliação do nível de fosfato sérico entre 14 e 21 dias após o início do tratamento, devido ao potencial impacto na decisão de aumentar a dose.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres
Com base no mecanismo de ação e nos resultados de estudos de reprodução em animais, o erdafitinib pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contracetivos altamente eficazes antes e durante o tratamento e bem como no período de 1 mês após a última dose de Balversa. Os doentes do sexo masculino devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz (p.ex., preservativo) e não podem doar ou conservar sémen durante o tratamento e durante 1 mês após a última dose de Balversa.

A administração concomitante de Balversa pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais. As doentes que utilizam contracetivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um contracetivo alternativo que não seja afetado por indutores enzimáticos (p.ex., dispositivo intrauterino não hormonal) ou um método contracetivo não hormonal adicional (p.ex., preservativo) durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de Balversa (ver secção 4.5).

Teste de gravidez
Recomenda-se a realização de um teste de gravidez com um ensaio de elevada sensibilidade em mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar Balversa.

Gravidez
Não existem dados disponíveis sobre a utilização de erdafitinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base no mecanismo de ação e nos resultados de estudos de reprodução em animais, Balversa não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se o estado clínico da mulher exigir o tratamento com erdafitinib.

Se Balversa for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante o tratamento com Balversa, a doente deve ser informada sobre o potencial risco para o feto e aconselhada quanto às suas opções clínicas e terapêuticas. As doentes devem ser aconselhadas a contactar o seu profissional de saúde se engravidarem ou se houver uma suspeita de gravidez durante o tratamento com Balversa e até 1 mês depois.

Amamentação
Não existem dados sobre a presença de erdafitinib no leite humano, sobre os efeitos do erdafitinib no lactente ou na produção de leite.
O risco para o lactente não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento e no período de 1 mês após a última dose de Balversa.

Fertilidade
Não existem dados em seres humanos sobre o impacto do erdafitinib na fertilidade. Não foram realizados em animais estudos específicos de fertilidade com erdafitinib (ver secção 5.3). Com base na avaliação preliminar da fertilidade em estudos gerais em animais (ver secção 5.3) e na farmacologia do erdafitinib, não é possível excluir o compromisso da fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Balversa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Foram observadas afeções oculares, como retinopatia serosa central ou queratite, com inibidores do FGFR e com o tratamento com Balversa. Se os doentes apresentarem sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua visão, recomenda-se que não conduzam nem utilizem máquinas até que o efeito desapareça (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentes foram hiperfosfatemia (78,5%), diarreia (55,5%), estomatite (52,8%), boca seca (39,9%), diminuição do apetite (31,7%), anemia (28,2%), pele seca (28,0%), retinopatia serosa central (28,0%), obstipação (27,3%), disgeusia (26,3%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (25,5%), alopecia (23,2%), astenia (23,0%), aumento da alanina aminotransferase (21,7%), onicólise (21,7%), fadiga (20,3%), náuseas (18,6%), diminuição do peso (18,4%), aumento da aspartato aminotransferase (18,0%), olho seco (16,7%), descoloração das unhas (15,9%), vómitos (13,8%), aumento da creatinina sanguínea (13,8%), hiponatremia (13,4%), paroníquia (12,5%), distrofia ungueal (11,9%), onicomadese (11,5%), epistaxe (10,6%), afeção das unhas (10,2%) e dor abdominal (10,0%).
As reações adversas a medicamentos (RAM) de Grau 3 ou superior mais frequentes foram estomatite (10,6%), hiponatremia (8,8%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (7,9%), onicólise (4,8%), diarreia (4,0%), hiperfosfatemia (2,9%), diminuição do apetite (2,5%) e distrofia ungueal (2,5%).
Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento (TEAE) de Grau 3 ou 4 (47,6% vs. 43,5%) e acontecimentos adversos graves relacionados (14,6% vs. 10,5%) mais frequentemente em doentes com idade igual ou superior a 65 anos do que em doentes com <65 anos.

Ocorreram reações adversas que levaram à redução da dose em 59,7% dos doentes. A estomatite (15,4%), a síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,6%), a onicólise (7,3%) e a hiperfosfatemia (5,2%) foram os acontecimentos adversos que mais frequentemente levaram à redução da dose.

Ocorreram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento em 19,4% dos doentes. O descolamento do epitélio pigmentado da retina (1,7%) e a estomatite (1,5%) foram os acontecimentos adversos que mais frequentemente levaram à descontinuação do tratamento.

Lista tabelada de reações adversas
O perfil de segurança baseia-se em dados agrupados de 479 doentes com carcinoma urotelial localmente avançado irressecável ou metastático que foram tratados com Balversa em estudos clínicos. Os doentes foram tratados com Balversa na dose inicial de 8/9 mg por via oral, uma vez por dia. A mediana da duração do tratamento foi de 4,8 meses (intervalo 0,1 a 43,4 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas na Tabela 6, abaixo, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes

(≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raras (< 1/10 000).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

Tabela 6: Reações adversas identificadas em estudos clínicos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças endócrinas	frequentes	hiperparatiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	muito frequentes	hiperfosfatemia, hiponatremia, diminuição do apetite
	frequentes	hipercalcemia, hipofosfatemia
Perturbações do sistema nervoso	muito frequentes	disgeusia
Afeções oculares	muito frequentes	retinopatia serosa central[a], olho seco
	frequentes	queratite ulcerativa, queratite, conjuntivite, xeroftalmia, cataratas, blefarite, aumento da lacrimação
Vasculopatias	pouco frequentes	calcificação vascular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	muito frequentes	epistaxe
	frequentes	secura nasal
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	diarreia, estomatite[b], boca seca, obstipação, náuseas, vómitos, dor abdominal
	frequentes	dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequentes	paroníquia, onicólise, onicomadese, distrofia ungueal, afeção das unhas, descoloração das unhas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, pele seca
	frequentes	onicalgia, onicoclasia, estrias nas unhas, fissuras cutâneas, prurido, esfoliação cutânea, xerodermia, hiperqueratose, lesão cutânea, eczema, erupção cutânea
	pouco frequentes	hemorragia do leito ungueal, desconforto nas unhas, atrofia cutânea, eritema palmar, toxicidade cutânea
Doenças renais e urinárias	frequentes	lesão renal aguda, compromisso renal, insuficiência renal
Afeções hepatobiliares	frequentes	citólise hepática, função hepática alterada, hiperbilirrubinemia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequentes	astenia, fadiga
	pouco frequentes	secura das mucosas
Doenças do sangue e do sistema linfático	muito frequentes	anemia
Exames complementares de diagnóstico	muito frequentes	diminuição do peso, aumento da creatinina sanguínea, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase

[a] Retinopatia serosa central inclui descolamento da retina, descolamento do vítreo, edema da retina, retinopatia, coriorretinopatia, descolamento do epitélio pigmentado da retina, descolamento do epitélio pigmentado da retina macular, descolamento da mácula, descolamento seroso da retina, líquido sub-retiniano, espessamento da retina, coriorretinite, retinopatia serosa, maculopatia, derrame da coroide, visão turva, perturbações visuais, acuidade visual reduzida.

[b] Estomatite inclui úlceras na boca.

Descrição de reações adversas selecionadas

Retinopatia serosa central (RSC)
Foram notificadas reações adversas de RSC em 31,5% dos doentes, com uma mediana de tempo até ao primeiro aparecimento de um acontecimento de qualquer grau de 51 dias (ver secção 4.4). Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram visão turva, coriorretinopatia, descolamento do EPR, acuidade visual reduzida, perturbações visuais, descolamento da retina, retinopatia e líquido sub-retiniano. Foi notificada RSC de Grau 3 ou 4 em 2,7% dos doentes. A maioria dos acontecimentos de retinopatia serosa central ocorreram nos primeiros 90 dias de tratamento. À data de *cut-off* dos dados, a RSC tinha-se resolvido em 43,0% dos doentes. Dos doentes com RSC, 11,3% fizeram interrupções da toma e 14,6% fizeram reduções de dose. Houve 3,3% dos doentes a descontinuar Balversa devido a: descolamento do EPR (1,7%), coriorretinopatia (0,6%), acuidade visual reduzida (0,6%), maculopatia (0,4%), visão turva (0,2%), perturbações visuais (0,2%), descolamento da retina (0,2%) e líquido sub-retiniano (0,2%).

Outras afeções oculares
Foram notificadas afeções oculares (além de retinopatia serosa central) em 36,3% dos doentes. Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram olho seco (16,7%), conjuntivite (9,8%) e aumento da lacrimação (9,2%). Dos doentes com acontecimentos, 4,8% fizeram reduções da dose e 6,7% fizeram interrupções da toma. Houve 1,3% a descontinuar erdafitinib devido a afeções oculares. A mediana do tempo até ao primeiro aparecimento de afeções oculares foi de 53 dias (ver secção 4.4).

Afeções das unhas
Foram notificadas afeções das unhas em 62,6% dos doentes. Os acontecimentos mais frequentemente notificados incluíram onicólise (21,7%), descoloração das unhas (15,9%), paroníquia (12,5%), distrofia ungueal (11,9%) e onicomadese (11,5%). A incidência de afeções das unhas aumentou após o primeiro mês de exposição. A mediana do tempo até ao aparecimento de afeções das unhas de qualquer grau foi de 63 dias.

Afeções cutâneas
Foram notificadas afeções cutâneas em 54,5% dos doentes. Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram pele seca (28%) e síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (25,5%). A mediana do tempo até ao aparecimento de afeções cutâneas de qualquer grau foi de 47 dias.

Doenças gastrointestinais
Foram notificadas doenças gastrointestinais em 83,9% dos doentes. Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram diarreia (55,5%), estomatite (52,8%) e boca seca (39,9%). A mediana do tempo até ao aparecimento de doenças gastrointestinais de qualquer grau foi de 15 dias.

Hiperfosfatemia e mineralização dos tecidos moles
O erdafitinib pode causar hiperfosfatemia. O aumento das concentrações de fosfato é um efeito farmacodinâmico esperado e transitório (ver secção 5.1). A hiperfosfatemia foi notificada como um acontecimento adverso em 78,5% dos doentes tratados com Balversa. A hiperfosfatemia foi notificada nas fases iniciais do tratamento com erdafitinib, sendo que os acontecimentos de Grau 1-2 ocorreram geralmente nos primeiros 3 ou 4 meses e os acontecimentos de Grau 3 ocorreram no primeiro mês. A mediana do tempo até ao aparecimento de um acontecimento de qualquer grau de hiperfosfatemia foi de 16 dias. Foi observada calcificação vascular em 0,2% dos doentes tratados com Balversa (ver secção 4.2). Foi observada hipercalcemia e hiperparatiroidismo em 6,1% e 2,9%, respetivamente, dos doentes tratados com Balversa (ver Tabela 2, na secção 4.2).

Hipofosfatemia
O erdafitinib pode causar hipofosfatemia. A hipofosfatemia ocorreu em 5,6% dos doentes. As reações de hipofosfatemia foram de Grau 3-4 em 1,0% dos doentes. A mediana de tempo para o início da reação de Grau 3 foi de 140 dias. Nenhum dos acontecimentos foi grave, levou à descontinuação ou à redução da dose. A interrupção da dose ocorreu em 0,2% dos doentes.

Alterações nos resultados laboratoriais
Ocorreram alterações nos resultados laboratoriais (exceto hiperfosfatemia, que é descrita em separado) em 53,4% dos doentes. As alterações laboratoriais mais frequentemente notificadas foram anemia (28,2% (135 doentes); mediana de tempo até início foi de 44 dias, 38,5% (52/135) resolvidos), alanina aminotransferase aumentada (21,7% (104 doentes); mediana de tempo até início foi de 41 dias; 75% (78/104) resolvidos), aumento da aspartato aminotransferase (18% (86 doentes); mediana de tempo até início foi de 37 dias; 73,3% (63/86) resolvidos), aumento da creatinina sanguínea (14,2% (68 doentes); mediana de tempo até início foi de 57 dias; 44,1% (30/68) resolvidos) e hiponatremia (13,4% (64 doentes);c mediana de tempo até início foi de 55 dias; 51,6% (33/64) resolvidos).

População pediátrica
Foram notificados casos de crescimento acelerado e epifisiólise da cabeça femoral em doentes pediátricos (< 18 anos de idade) que receberam erdafitinib em ensaios clínicos fora da indicação autorizada e fora das indicações aprovadas em contexto pós-comercialização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a sobredosagem com Balversa. Em caso de sobredosagem, interromper Balversa e instituir medidas gerais de suporte até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou sido resolvida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EN01

Mecanismo de ação
Erdafitinib é um pan-inibidor da tirosina cinase do recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR).

Efeitos farmacodinâmicos

Fosfato sérico
Erdafitinib aumenta a concentração sérica de fosfato, um efeito secundário da inibição do FGFR (ver secções 4.2 e 4.8).

Eficácia clínica

A eficácia de Balversa foi avaliada na Coorte 1 do Estudo BLC3001 (THOR), um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico para avaliar a sobrevivência global (OS) de erdafitinib *versus* quimioterapia (docetaxel ou vinflunina) em doentes com cancro urotelial avançado (irressecável ou metastático) com alterações genéticas selecionadas do FGFR, que progrediram após 1 ou 2 tratamentos prévios, sendo que pelo menos um incluiu um inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) ou do ligando da proteína de morte celular programada (PD-L1) (anti-PD-(L)-1) no contexto de tratamento de tumores localmente avançados irressecáveis ou metastáticos. Considera-se que os doentes que receberam quimioterapia ou imunoterapia neoadjuvante ou adjuvante e apresentaram progressão da doença nos 12 meses seguintes à última dose receberam terapêutica sistémica em contexto metastático. Foram excluídos do estudo doentes com doença cardiovascular não controlada nos 3 meses anteriores ou com prolongamento do QTc de grau 2 ou superior (≥481 ms) e atraso na cicatrização de feridas, bem como doentes com retinopatia serosa central ou descolamento do epitélio pigmentado da retina de qualquer grau.
Os principais dados de eficácia baseiam-se em 266 doentes que receberam tratamento anti-PD-(L)1 anterior e foram aleatorizados para erdafitinib (8 mg com aumento de dose individualizado para 9 mg se o nível sérico de fosfato fosse <9,0 mg/dl e não houvesse toxicidade relacionada com o fármaco) *versus* quimioterapia (docetaxel 75 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas ou vinflunina 320 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas).

No estudo, os doentes elegíveis tinham de ter pelo menos uma das seguintes fusões do FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; ou uma das seguintes mutações do gene FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. A elegibilidade molecular foi determinada utilizando resultados de testes ao FGFR centrais (74,6%) ou locais (25,4%). As amostras de tumor foram testadas quanto à presença de alterações genéticas do FGFR com o kit Therascreen FGFR RGQ RT-PCR, da Qiagen, no laboratório central. O histórico de teste local em amostras de tumor ou de sangue baseou-se em testes locais de sequenciação de nova geração (NGS). Do número limitado de doentes recrutados através de testes locais para os quais havia amostras de tumor disponíveis para um teste de confirmação, observou-se uma concordância de 75,6% quando testadas com o teste central. Na coorte do estudo, 99,2% dos doentes apresentavam alterações genéticas do FGFR (2 doentes não apresentavam alterações do FGFR: 80,8% dos doentes tinham mutações do FGFR3, 16,5% dos doentes tinham fusões do FGFR3 e 1,9% dos doentes tinham ambas mutações e fusões do FGFR3). Não foram observados doentes com alterações do FGFR2 nesta coorte do estudo. Um tumor com alterações genéticas do FGFR3 suscetíveis consiste num tumor com, pelo menos, uma das seguintes fusões do FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; ou uma das seguintes mutações do gene FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Todos os doentes na coorte do estudo com alterações do FGFR tinham pelo menos uma alteração do FGFR3. A alteração mais prevalente foi a FGFR3-S249C (46,6%), seguida da FGFR3-Y373C (16,9%) e da fusão FGFR3-TACC3 (9,8%).

As características demográficas estavam equilibradas entre os grupos de tratamento com erdafitinib e quimioterapia. A mediana das idades dos doentes na seleção completa foi de 67 anos (intervalo: 32 a 86 anos). A maioria dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos: 19,9% tinham 65 a 69 anos; 19,9% tinham 70 a 74 anos; 21,1% tinham idade igual ou superior a 75 anos. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (71,4%), caucasianos (54,1%) e europeus (60,9%).

Todos os doentes tinham carcinoma de células de transição, com uma pequena percentagem (5,3%) de doentes com componentes minoritários (<50% do total) de histologia variante. A localização primária do tumor foi o trato superior em 33,5% dos doentes e o trato inferior em 66,5%. Os doentes tinham ECOG basal de 0 (42,9%), 1 (47,7%) ou 2 (9,4%).

Todos os doentes receberam, pelo menos, uma linha de tratamento antineoplásico anterior, e que tenha incluído uma terapêutica anti-PD-(L)-1. As terapêuticas anti-PD-(L)1 mais frequentemente recebidas incluíram pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) e atezolizumab (19,5%). Não era necessário tratamento prévio com quimioterapia, no entanto, a maioria dos doentes (89,1%) receberam, pelo menos, uma linha de quimioterapia prévia. Quase todos os doentes receberam quimioterapia à base de platina (89,7% no grupo de erdafitinib, 85,4% no grupo de quimioterapia): a mais frequente foi

cisplatina (55,9% no grupo de erdafitinib, 45,4% no grupo de quimioterapia), seguida de carboplatina (27,2% no grupo de erdafitinib, 31,5% no grupo de quimioterapia).

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global. A avaliação da resposta radiológica foi feita pelos investigadores de acordo com os critérios RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, Versão 1.1) até progressão da doença, toxicidade intolerável, retirada do consentimento ou decisão do investigador de descontinuar o tratamento, ou até ao fim do estudo, o que tiver ocorrido primeiro. A sobrevivência livre de progressão (PFS), a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta foram incluídas como objetivos secundários de eficácia.

O tratamento com erdafitinib demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS nos doentes tratados com erdafitinib, com o erdafitinib a prolongar a OS em comparação com o tratamento com quimioterapia (mediana da OS de 12,1 vs. 7,8 meses) (ver Tabela 7).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Descrição geral dos resultados de eficácia da Coorte 1 do Estudo BLC3001

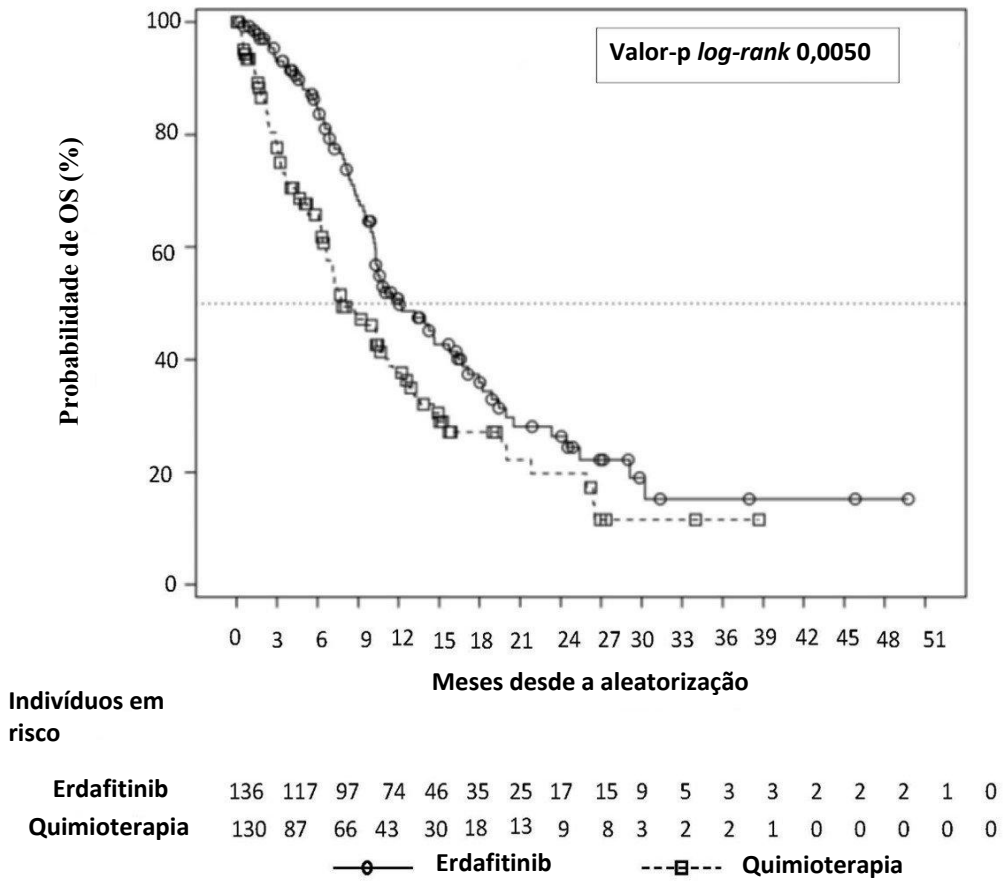
	Erdafitinib (N=136)	**Quimioterapia (N=130)**
Sobrevivência global (OS)		
Número de acontecimentos (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana, meses (IC 95%)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (IC 95%)	0,64 (0,44; 0,93)[a]	
Valor-p	0,0050	
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
Número de acontecimentos (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana, meses (IC 95%)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (IC 95%)	0,58 (0,41; 0,82) [a]	
Valor-p	0,0002	
Taxa de resposta objetiva (ORR), confirmada		
ORR (CR + PR)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Duração de resposta (DoR), avaliada pelo investigador, confirmada		
Mediana, meses (IC 95%)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

Todos os valores-p indicados são bilaterais.

[a] São fornecidos intervalos de confiança repetidos.

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

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da Sobrevivência Global – Análise não estratificada (Coorte 1 do Estudo BLC3001)



Idosos
No estudo clínico de Balversa, 60,9% dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos (39,8% tinham idade compreendida entre 65 e 75 anos e 21,1% dos doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos). Não foi observada uma diferença global na eficácia entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com erdafitinib em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma urotelial (ver secções 4.2 e 4.8 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma administração única e repetida de uma dose única diária, a exposição ao erdafitinib (concentração plasmática máxima observada [$C_{máx}$] e área sob a curva - concentração plasmática-tempo [AUC]) aumentou de forma proporcional à dose no intervalo de dose de 0,5 a 12 mg. O estado estacionário foi atingido após 2 semanas com a administração de uma dose diária e a média da razão de acumulação foi de 4 vezes em doentes com cancro. Após a administração de 8 mg uma vez por dia, a dose inicial proposta, os valores da média (coeficiente de variação [CV%]) da $C_{máx}$, da AUC_{τ} e da concentração plasmática mínima observada ($C_{mín}$) do erdafitinib no estado estacionário foram de 1399 ng/ml (50,8%), 29 268 ng.h/ml (59,9%) e 936 ng/ml (64,9%) em doentes com cancro. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas do erdafitinib foram baixas, com uma relação média (CV%) pico/vale de 1,47 (23%) no estado estacionário após administração diária.

Absorção
Após administração oral de uma dose única, a mediana do tempo para se atingir a concentração plasmática máxima ($t_{máx}$) foi de 2,5 horas (intervalo: 2 a 6 horas) em voluntários saudáveis e a absorção oral foi quase completa.

Efeito dos alimentos
A administração de erdafitinib em voluntários saudáveis sob condições de jejum e com uma refeição rica em gorduras não resultou em alterações clinicamente relevantes na $C_{máx}$ e na AUC. A média da AUC_{∞} e da $C_{máx}$ diminuiu 6% e 14%, respetivamente, quando o erdafitinib foi coadministrado com uma refeição rica em gorduras. A mediana do tempo para se atingir o $t_{máx}$ foi prolongada em cerca de 1,5 horas com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição
O volume de distribuição aparente médio do erdafitinib em doentes com cancro foi de 0,411 l/kg. Erdafitinib ligou-se em 99,7% às proteínas plasmáticas humanas, preferencialmente à glicoproteína ácida α1.

Biotransformação
O metabolismo é a principal via de eliminação do erdafitinib. O erdafitinib é metabolizado no ser humano principalmente pelo CYP2C9 e pelo CYP3A4, com formação do metabolito principal O-desmetilado. Estima-se que o contributo do CYP2C9 e do CYP3A4 para a depuração total do erdafitinib seja de 39% e 20%, respetivamente. O erdafitinib inalterado foi a principal fração relacionada com o fármaco no plasma e não houve metabolitos circulantes.

Eliminação
A depuração aparente (CL/F) total média do erdafitinib foi de 0,362 l/h em doentes com cancro. A semivida efetiva média do erdafitinib em doentes com cancro foi de 58,9 horas.

Até 16 dias após uma administração oral única de [^{14}C]-erdafitinib radiomarcado, 69% da dose foi recuperada nas fezes (14-21% na forma de erdafitinib inalterado) e 19% na urina (13% na forma de erdafitinib inalterado) em voluntários saudáveis.

Populações especiais
Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do erdafitinib com base na idade (21-92 anos), sexo, raça (caucasiana, hispânica ou asiática), peso corporal (36-166 kg), compromisso renal ligeiro ou moderado e compromisso hepático ligeiro ou moderado.

População pediátrica
A farmacocinética do erdafitinib não foi estudada em doentes pediátricos.

Compromisso renal
Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do erdafitinib entre indivíduos com função renal normal (TFG-MDDR absoluta [taxa de filtração glomerular com modificação da dieta na doença renal absoluta] ≥90 ml/min) e indivíduos com insuficiência renal ligeira (TFG-MDDR absoluta de 60 a 89 ml/min) e moderada (TFG-MDDR absoluta de 30 a 59 ml/min) com base na análise farmacocinética populacional. Não existe informação disponível para indivíduos com insuficiência renal grave (TFG-MDDR absoluta inferior a 30 ml/min) ou insuficiência renal que requer diálise, devido à escassez de dados farmacocinéticos (n=7; 0,8%).

Compromisso hepático
A farmacocinética do erdafitinib foi avaliada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n=8) ou moderado (n=8) (Classe A e B de Child-Pugh, respetivamente) preexistente e em indivíduos controlo saudáveis com função hepática normal (n=8). A AUC_{∞} total foi de 82% e 61% nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, em comparação com os indivíduos com função hepática normal, respetivamente. A $C_{máx}$ total foi de 83% e 74% nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, em comparação com os indivíduos com função hepática normal, respetivamente. A AUC_{∞} livre foi de 95% e 88% nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro e

moderado, em comparação com os indivíduos com função hepática normal, respetivamente. A $C_{máx}$ livre foi de 96% e 105% nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, em comparação com os participantes com função hepática normal, respetivamente. Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do erdafitinib em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B) e em indivíduos com função hepática normal. A farmacocinética do erdafitinib em indivíduos com insuficiência hepática grave é desconhecida devido aos dados limitados.

Interações medicamentosas

Efeito dos inibidores da gp-P no erdafitinib
Erdafitinib é um substrato da gp-P. Não é expectável que os inibidores da gp-P afetem a farmacocinética do erdafitinib de forma clinicamente relevante.

Efeito dos agentes supressores de acidez gástrica no erdafitinib
O erdafitinib tem uma solubilidade adequada no intervalo de pH de 1 a 7,4. Não é expectável que os agentes redutores de acidez (p.ex., antiácidos, antagonistas H_2 ou inibidores da bomba de protões) afetem a biodisponibilidade do erdafitinib.

Efeito do sevelâmero no erdafitinib
Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do erdafitinib em doentes a tomar sevelâmero.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida
Os principais resultados toxicológicos após a administração de doses repetidas de erdafitinib, tanto em ratos como em cães, estavam relacionados com a atividade farmacológica do erdafitinib como inibidor irreversível do FGFR, incluindo aumento do fósforo inorgânico e do cálcio no plasma, mineralização ectópica em vários órgãos e tecidos, lesões no osso/cartilagem, com exposições ao erdafitinib inferiores à exposição humana na dose clínica recomendada. Observou-se atrofia da córnea (afinamento do epitélio da córnea) em ratos e atrofia das glândulas lacrimais, alterações no pelo e nas unhas, bem como alterações dentárias após 3 meses de tratamento, em ratos e cães. Foram observadas perturbações da homeostase do fosfato em ratos e cães, com exposições inferiores às exposições humanas em todas as doses estudadas.

As mineralizações dos tecidos moles (exceto a mineralização da aorta em cães) e a displasia condroide em ratos e cães e a atrofia das glândulas mamárias em ratos recuperaram parcial ou totalmente após um período de recuperação de 4 semanas sem fármaco.

O erdafitinib é um bloqueador intrínseco do hERG (*human ether-a-go-go-related gene*) com potencial pró-arrítmico, que se traduziu numa repolarização prolongada (intervalo QT corrigido) após administração intravenosa no cão anestesiado e no porquinho-da-índia e após administração oral no cão consciente. O nível sem efeito representa uma margem de segurança de 2,4 em relação à concentração plasmática máxima livre ($C_{máx}$, u) no estado estacionário clínico para uma dose de 9 mg uma vez por dia.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Não foram realizados estudos em animais a longo prazo para avaliar o potencial carcinogénico do erdafitinib. Erdafitinib foi considerado não genotóxico no painel normalizado de ensaios de genotoxicidade em conformidade com as boas práticas laboratoriais (BPL).

Toxicologia reprodutiva
Erdafitinib foi teratogénico e embriotóxico em ratos com exposições inferiores às exposições humanas. A toxicidade fetal foi caracterizada por defeitos nas mãos/pés e malformações de alguns vasos sanguíneos principais, como a aorta (ver secções 4.4 e 4.6).

Fertilidade
Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais com erdafitinib. Contudo, no estudo de toxicidade geral de 3 meses, erdafitinib demonstrou efeitos nos órgãos reprodutores femininos (necrose dos corpos lúteos) em ratos com uma exposição que se aproxima da AUC em doentes com a dose máxima recomendada de 9 mg, uma vez ao dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Balversa 3 mg comprimidos revestidos por película
Núcleo do comprimido
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulose microcristalina (E460)

Revestimento por película (Opadry amb II)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo I
Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Lauril sulfato de sódio
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Balversa 4 mg comprimidos revestidos por película
Núcleo do comprimido
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulose microcristalina (E460)

Revestimento por película (Opadry amb II)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo I
Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Lauril sulfato de sódio
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Balversa 5 mg comprimidos revestidos por película
Núcleo do comprimido
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulose microcristalina (E460)

Revestimento por película (Opadry amb II)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo I
Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Lauril sulfato de sódio
Talco

Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frascos
4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco
Frasco de PEAD (polietileno de alta densidade) com fecho de PP (polipropileno) resistente à abertura por crianças e um disco vedante de indução. Cada embalagem contém um frasco com 28, 56 ou 84 comprimidos revestidos por película.

Comprimido de 3 mg:
- Cada embalagem de 56 comprimidos revestidos por película contém um frasco de 56 comprimidos.
- Cada embalagem de 84 comprimidos revestidos por película contém um frasco de 84 comprimidos.

Comprimido de 4 mg:
- Cada embalagem de 28 comprimidos revestidos por película contém um frasco de 28 comprimidos.
- Cada embalagem de 56 comprimidos revestidos por película contém um frasco de 56 comprimidos.

Comprimido de 5 mg:
- Cada embalagem de 28 comprimidos revestidos por película contém um frasco de 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2026

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu/.