

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aumseqa 55 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje aumolertinib-mesilát ekvivalentní 55 mg aumolertinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15,3 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá kulatá tableta s okamžitým uvolňováním o průměru 7 mm s vyraženým označením „E1“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aumseqa je v monoterapii indikován:

- k léčbě první linie u dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), jejichž nádory mají delece exonu 19 genu EGFR nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) genu EGFR; (výběr pacientů na základě biomarkerů viz bod 4.2);
- k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s pozitivní mutací T790M genu EGFR (výběr pacientů na základě biomarkerů viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Aumseqa má být zahájena lékařem se zkušenostmi s používáním přípravků k léčbě nádorových onemocnění.

Výběr pacientů

Stav mutace EGFR ve vzorcích nádorové tkáně nebo plazmy má být stanoven pomocí IVD s označením CE pro odpovídající zamýšlený účel. Pokud není IVD s označením CE dostupný, má se použít alternativní validovaný test (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Aumseqa je 110 mg (2 tablety po 55 mg) jednou denně.

V podávání tohoto léčivého přípravku se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do vzniku nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka přípravku Aumsega vynechána, má se užít téhož dne, ihned, jakmile si pacient vzpomene. Pokud se však další plánovaná dávka má užít do 12 hodin, musí se vynechaná dávka přeskóčit. Pacient nesmí užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku.

Prodloužení intervalu QTc

Před zahájením léčby, alespoň jednou během prvních 3 týdnů léčby a poté pravidelně, jak je klinicky indikováno, se musí vyšetřit elektrokardiogram (EKG). Abnormality intervalu QTc mají být okamžitě léčeny (viz tabulka 1 a bod 4.4).

Srdeční selhání

Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Aumsega se u pacientů se známými kardiovaskulárními rizikovými faktory a se stavy, které mohou ovlivnit ejekční frakci levé komory (LVEF), má monitorovat srdeční funkce alespoň vyšetřením LVEF (viz bod 4.4).

Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

Pokud se současně podávají silných inhibitorů CYP3A4 (jako je např. grapefruitová šťáva, klarithromycin, itakonazol nebo lopinavir) nelze vyhnout, má být dávka přípravku Aumsega snížena z 110 mg na 55 mg (viz bod 4.5).

Úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům

V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušení léčby a/nebo snížení dávky.

Je-li nezbytné snížení dávky, má být dávka snížena ze 110 mg (2 tablet) na 55 mg (1 tabletu) podávanou jednou denně.

Pokyny k úpravě dávky kvůli nežádoucím účinkům jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky přípravku Aumsega kvůli nežádoucím účinkům

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
Intersticiální plicní proces	Jakýkoli stupeň	Trvalé vysazení přípravku Aumsega.
Prodloužení intervalu QTc	Prodloužení intervalu QTc > 480 až ≤ 500 ms (2. stupeň)	Vysazení přípravku Aumsega až na 2 týdny. Pokud se interval QTc nevrátí na hodnotu ≤ 480 ms, přípravek Aumsega trvale vysaďte. Pokud se interval QTc vrátí na hodnotu ≤ 480 ms nebo do 30 ms od výchozí hodnoty, zahajte znovu léčbu v dávce 110 mg. Po návratu na hodnotu ≤ 480 ms monitorujte EKG po dobu 2 týdnů alespoň jednou týdně. Monitorujte hladiny elektrolytů a doplňte je, jak je klinicky indikováno. Zkontrolujte a upravte současně podávané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.5).

	Prodloužení intervalu QTc > 500 ms nebo > 60 ms od výchozí hodnoty (3. stupeň)	Vysazení přípravku Aumseqa až na 2 týdny. Pokud se interval QTc nevrátil na hodnotu ≤ 480 ms nebo do 30 ms od výchozí hodnoty, přípravek Aumseqa trvale vysad'te. Pokud se interval QTc vrátí na hodnotu ≤ 480 ms: • při prvním výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 110 mg; • při druhém výskytu nebo při prvním výskytu u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4) zahajte znovu léčbu v dávce 55 mg. Pokud se příznaky/známky znovu objeví kdykoli při snížené dávce (55 mg), přípravek Aumseqa trvale vysad'te. Po návratu intervalu QTc na hodnotu ≤ 480 ms monitorujte EKG po dobu 2 týdnů alespoň jednou týdně. Monitorujte hladiny elektrolytů a doplňte je, jak je klinicky indikováno. Zkontrolujte a upravte současně podávané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.5).
	Prodloužení spojené s <i>torsade de pointes</i>, polymorfní ventrikulární tachykardií nebo známkami/příznaky jiných závažných arytmií	Trvalé vysazení přípravku Aumseqa.
Srdeční selhání	Asymptomatické absolutní snížení LVEF > 10 % z výchozí hodnoty nebo pod 50 %	Vysazení přípravku Aumseqa až na 2 týdny. Pokud se LVEF vrátí k výchozí hodnotě nebo na ≥ 50 %: • při prvním výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 110 mg; • při druhém výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 55 mg. Pokud se příznaky/známky znovu objeví kdykoli při snížené dávce (55 mg), přípravek Aumseqa trvale vysad'te.
	Symptomatické městnavé srdeční selhání	Trvalé vysazení přípravku Aumseqa.
Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi (CPK) / rabdomyolýza	3. stupeň se svalovými příznaky (např. citlivost svalů, svalové záškuby nebo myalgie)	Vysazení přípravku Aumseqa až na 2 týdny. Pokud svalové příznaky odezní a zvýšení CPK v krvi je ≤ 3. stupně:

		• při prvním výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 110 mg; • při druhém výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 55 mg. Pokud se příznaky/známky znovu objeví kdykoli při snížené dávce (55 mg), přípravek Aumseqa trvale vysaďte. Pokud svalové příznaky neodezní a zvýšení CPK se nezlepší na ≤ 2. stupeň, přípravek Aumseqa trvale vysaďte.
	4. stupeň se svalovými příznaky nebo bez nich (např. citlivost svalů, svalové záškuby nebo myalgie)	Vysazení přípravku Aumseqa až na 2 týdny. Při prvním výskytu, pokud svalové příznaky odezní a zvýšení CPK v krvi je ≤ 3. stupeň, zahajte znovu léčbu v dávce 55 mg. Pokud se příznaky/známky znovu objeví kdykoli při této dávce, přípravek Aumseqa trvale vysaďte. Pokud svalové příznaky neodezní a zvýšení CPK přetrvává na ≥ 3. stupeň, přípravek Aumseqa trvale vysaďte.
Další nežádoucí účinky	≥ 3 . stupeň	Vysazení přípravku Aumseqa až na 2 týdny. Pokud se nežádoucí účinek zlepší na ≤ 2. stupeň: • při prvním výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 110 mg • při druhém výskytu zahajte znovu léčbu v dávce 55 mg. Pokud se příznaky/známky znovu objeví kdykoli při snížené dávce (55 mg), přípravek Aumseqa trvale vysaďte. Pokud se nežádoucí účinek nezlepší na ≤ 2. stupeň, přípravek Aumseqa trvale vysaďte.

Stupeň = Závažnost klasifikovaná podle všeobecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute*, NCI), CPK = kreatinfosfokináza, EKG = elektrokardiogram, LVEF = ejekční frakce levé komory, QTc = korigovaný interval QT

Zvláštní populace

Není nutná úprava dávky na základě věku pacienta, tělesné hmotnosti, pohlaví, etnického původu ani kuřáctví (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není nutná úprava dávky u starších pacientů (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě klinických studií není nutná úprava dávky u pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) ani těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě klinických studií a populační farmakokinetické (FK) analýzy není nutná úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Aumolertinib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [Cl_{cr}] < 30 ml/min) či s onemocněním ledvin v terminálním stadiu. Opatrnost je nutná při použití přípravku Aumsega u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se selháním ledvin v terminálním stadiu (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Aumsega u dětí nebo dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.

Dvě 55mg tablety se mají spolknout vcelku, zapít vodou a nesmí se žvýkat ani drtit.

Přípravek Aumsega se má užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Může se užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Vrozený syndrom dlouhého QT intervalu (viz bod 4.4).

Náhlá srdeční smrt nebo polymorfní ventrikulární tachykardie v rodinné anamnéze (viz bod 4.4).

Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stanovení přítomnosti mutací EGFR

Při zvažování použití přípravku Aumsega při léčbě pacientů s místně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC je nezbytné stanovit status mutací EGFR. Má být proveden validovaný test mutací EGFR za použití buď nádorové DNA získané z tkáňového vzorku nebo z cirkulující nádorové DNA (ctDNA) získané ze vzorku plazmy.

Pozitivní stanovení přítomnosti mutace EGFR s použitím testu z nádorové tkáně nebo z plazmy ukazuje vhodnost léčby přípravkem Aumsega. Pokud je však použit test ctDNA z plazmy a výsledek je negativní, je žádoucí, vždy když je to možné, provést kontrolní test z nádorové tkáně, protože test z plazmy může dávat falešně negativní výsledky. Ke stanovení přítomnosti mutací EGFR se mají používat pouze testy s prokázanou užitečností.

Prodloužení intervalu QTc

U pacientů léčených přípravkem Aumsega se vyskytlo prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8). V klinických studiích hodnotících přípravek Aumsega bylo hlášeno jedna náhlá srdeční smrt. Pacienti s klinicky závažnými srdečními abnormalitami rytmu a vedení zjištěnými na klidovém EKG byli z těchto studií vyloučeni.

Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, o jeho známkách a příznacích (palpitace, závratě, synkopa nebo dokonce srdeční zástava) a má jim být doporučeno, aby v případě, že se tyto známky/příznaky vyskytnou, okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Před zahájením léčby, alespoň jednou během prvních 3 týdnů léčby a poté pravidelně, jak je klinicky indikováno, se musí vyšetřit EKG. Interval QT korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) musí být před zahájením léčby kratší než 480 ms a v přítomnosti abnormálního QT musí lékaři důkladně znovu zhodnotit poměr přínos/riziko zahájení léčby přípravkem Aumseqa (viz bod 4.3). V případě, že je interval QT prodloužený na hodnotu mezi 480 ms a 500 ms, má být zahájení léčby přípravkem Aumseqa výjimečné a pacient musí být pečlivě monitorován.

U pacientů, u kterých se vyvine potvrzené prodloužení intervalu QTc > 480 ms, se doporučuje přerušení léčby a úprava dávky (viz bod 4.2). U pacientů s prodlouženým intervalem QTc, u kterých se vyvinou příznaky nebo známky závažné arytmie včetně mimo jiné *torsade de pointes* a ventrikulární tachykardie, má být léčba přípravkem Aumseqa trvale ukončena a mají být okamžitě léčeni podle běžných léčebných postupů.

Současné podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují interval QTc, může zvýšit riziko prodloužení intervalu QTc, a vždy, když je to možné, je nutné se mu během léčby přípravkem Aumseqa vyhnout. Pokud není možné použití vhodné alternativy, mají být pacienti léčeni s opatrností a má u nich být pečlivě monitorováno interval QTc (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů a u pacientů léčených přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.5), se má pravidelně vyšetřovat elektrokardiogram (EKG) a monitorovat elektrolyty. V případě závažného zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno zhodnocení abnormalit elektrolytů v séru, zejména hypokalemie/hypomagnezemie (viz bod 4.2).

Srdeční selhání

U pacientů léčených přípravkem Aumseqa se méně často vyskytlo srdeční selhání včetně život ohrožujících nebo fatálních příhod (viz bod 4.8). U pacientů bylo pro zařazení do klinických studií vyžadována LVEF > 40 %.

Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Aumseqa se u pacientů se známými kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo se stavy, které mohou ovlivnit LVEF, má monitorovat srdeční funkce alespoň vyšetřením LVEF, jak je klinicky indikováno. U pacientů, u nichž se během léčby vyvine symptomatické městnavé srdeční selhání, se má zvážit srdeční monitorování včetně vyšetření LVEF, a přípravek Aumseqa se má trvale vysadit (viz body 4.2 a 4.8).

Intersticiální plicní proces (IPP)

U pacientů léčených přípravkem Aumseqa byl hlášen IPP (viz bod 4.8). IPP může být fatální nebo život ohrožující. Pacienti s IPP v anamnéze, lékově navozeným IPP, radiační pneumonitidou, kteří potřebují léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli průkazem klinicky aktivního IPP byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti s akutními epizodami a/nebo exacerbacemi plicních příznaků (např. dušnost, kašel nebo horečka) bez zjevné příčiny mají být během léčby přípravkem Aumseqa vyšetřeni na možný IPP. Během vyšetřování těchto příznaků má být léčba přerušena. Je-li IPP potvrzen, má být přípravek Aumseqa trvale vysazen a zahájena příslušná léčba.

Žilní tromboembolické příhody

U pacientů léčených přípravkem Aumseqa byly hlášeny tromboembolické příhody včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a mozkového infarktu, a to i u pacientů léčených antitrombotiky (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou klinické známky a příznaky tromboembolických příhod nebo je na ně podezření, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a náležitým způsobem léčeni. Před opětovným zahájením léčby má být podávání přípravku Aumseqa přerušeno a pacient stabilizován.

Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) v krvi a riziko rabdomyolýzy

Zvýšení CPK v krvi se v klinických studiích vyskytlo při doporučených dávkách (viz bod 4.8). Ve většině případů bylo zvýšení CPK v krvi asymptomatické a nevedlo k přerušení léčby, vyskytly se však také případy zvýšení CPK 3. stupně se svalovými příznaky a zvýšení CPK 4. stupně se svalovými příznaky či bez nich ukazující na rabdomyolýzu.

CPK v krvi má být vyšetřena před zahájením léčby přípravkem Aumseqa a pravidelně během léčby, jak je klinicky indikováno.

Pacienti mají být poučeni, že mají hlásit jakoukoli nevysvětlenou bolest nebo citlivost svalů nebo svalovou slabost, potíže s pohybem horních či dolních končetin, tmavě zbarvenou moč nebo snížené množství moči.

Je nutno se vyhnout současnému podávání přípravku Aumseqa s léčivými přípravky, které mohou zvyšovat CPK v krvi, a se silnými inhibitory CYP3A4, protože ty mohou zvyšovat riziko zvýšení CPK v krvi a/nebo svalových příznaků (viz bod 4.5).

Vyskytne-li se rabdomyolýza, podávání přípravku Aumseqa má být přerušeno a má být zahájena léčba rabdomyolýzy, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Současné podávání s inhibitory CYP3A4

Současnému podávání přípravku Aumseqa se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4 je nutno se vyhnout. Pokud se současně podávají silných inhibitorů CYP3A4 (jako je např. grapefruitová šťáva, klarithromycin, itraconazol nebo lopinavir) nelze vyhnout, má být dávka přípravku Aumseqa snížena ze 110 mg na 55 mg (viz bod 4.5).

Rutinní monitorování

Funkce ledvin

Zvýšení CPK v krvi (viz výše) může být spojeno s akutní poruchou funkce ledvin. Funkce ledvin má být monitorována před zahájením podávání přípravku Aumseqa a pravidelně během léčby, jak je klinicky indikováno.

Funkce jater

Během léčby aumolertinibem byly pozorovány abnormality jaterních funkčních testů (včetně zvýšení hladin alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu v krvi), včetně vzácně hlášeného poškození jater navozeného léky (DILI). Funkce jater má být monitorována před zahájením podávání přípravku Aumseqa a pravidelně během léčby, jak je klinicky indikováno. Frekvence monitorování může být upravena podle závažnosti abnormalit funkce jater nebo příznaků.

Laktóza

Přípravek Aumseqa obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje < 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aktivní látky, které mohou zvyšovat koncentraci aumolertinibu v plazmě

Současné podávání s inhibitory CYP3A4

Aumolertinib je metabolizován hlavně enzymy CYP3A4. Ve studii lékových interakcí (DDI) současné podávání aumolertinibu se silným inhibitorem CYP3A4 (itrakonazolem) významně zvyšovalo expozici aumolertinibu (plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase [AUC] byla zvýšená 3,7násobně). Současnému podávání přípravku Aumsega se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, flukonazol) nebo silnými inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitová šťáva, klarithromycin, itrakonazol, lopinavir) je nutno se vyhnout. Pokud se současněmu podávání silných inhibitorů CYP3A4 nelze vyhnout, má být dávka přípravku Aumsega snížena z 110 mg na 55 mg (viz bod 4.2).

Současné podávání s inhibitory BCRP a P-gp

Na základě údajů získaných *in vitro* je aumolertinib substrát P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Současnému podávání aumolertinibu s léčivými přípravky, které jsou inhibitory těchto transportních proteinů, je nutno se vyhnout, protože může mít za následek zvýšené koncentrace aumolertinibu v plazmě. Pokud se současněmu podávání s těmito inhibitory nelze vyhnout, doporučuje se klinické monitorování.

Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci aumolertinibu v plazmě

Současné podávání s induktory CYP3A4

Ve studii DDI snižovalo současné podávání aumolertinibu se silným induktorem CYP3A4 (rifampicin) expozici aumolertinibu (AUC byla snížena přibližně o 90 %). Současné podávání přípravku Aumsega se středně silnými (např. bosentan, efavirenz) nebo silnými (např. rifampicin, karbamazepin, sodná sůl fenytoinu, třezalka tečkovaná) induktory CYP3A4 se nedoporučuje.

Potenciál aumolertinibu ovlivnit expozici jiných léčivých přípravků

Substráty CYP3A

Aumolertinib snížil v klinické studii expozici midazolamu (senzitivní substrát CYP3A) přibližně o 27 %. Aumolertinib se proto považuje za slabý induktor CYP3A a může snižovat koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A. Je nutno se vyhnout současnému použití se senzitivními substráty CYP3A, u kterých mohou malé změny expozice vést ke snížení účinnosti (např. některá hormonální antikoncepce, některé přípravky k léčbě nádorových a infekčních onemocnění), nebo se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. takrolimus, cyklosporin, sirolimus, fentanyl). Pokud se současněmu podání nelze vyhnout, má být monitorována klinická odpověď a má se zvážit úprava dávky substrátu CYP3A, podle souhrnu údajů o přípravku.

Interakce s transportéry léků

Na základě studií *in vitro* je aumolertinib inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). V klinické studii DDI zvýšil aumolertinib průměrnou maximální koncentraci (C_{max}) a AUC fexofenadinu (senzitivní substrát P-gp) v ustáleném stavu o 86 %, resp. o 67 %. Při podávání přípravku Aumsega s léčivými přípravky, které jsou senzitivní substráty P-gp s úzkým terapeutickým oknem (např. digoxin, dabigatran, kolchicin) je nutná opatrnost, a tito pacienti mají být pečlivě monitorováni z hlediska výskytu známek změněné snášenlivosti v důsledku zvýšené expozice léčivým přípravkům současně podávaným s přípravkem Aumsega.

Na základě jedné studie *in vitro* je aumolertinib inhibitor transportéru vylučování léčiv a toxinů (*multidrug and toxin extrusion*, MATE)1 a transportéru organických kationtů (OCT)1. Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající interakce se substráty MATE1 a OCT1, proto není potenciál pro účinek současné inhibice MATE1 nebo OCT1 přípravkem Aumsega *in vivo* známý. Při současněmu podávání aumolertinibu se senzitivními substráty MATE1 nebo OCT1 s úzkým terapeutickým indexem je nutná opatrnost.

Na základě studie *in vitro* je aumolertinib inhibitor BCRP. Nebyly provedeny žádné studie interakcí s BCRP. Proto je nutno vyhnout se současnému podávání aumolertinibu se senzitivnímu substrátu BCRP. Pokud se takovému současnému podání nelze vyhnout, doporučuje se pečlivé klinické monitorování zvýšené expozice nebo nežádoucích účinků substrátu BCRP.

Účinek léčivých látek snižujících tvorbu žaludeční kyseliny na aumolertinib

Při podávání látek snižujících tvorbu žaludeční kyseliny, jako jsou famotidin nebo omeprazol, se nepředpokládají žádné významné změny expozice aumolertinibu. Přípravek Aumsega lze podávat současně s látkami snižujícími tvorbu žaludeční kyseliny bez úpravy dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženám ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během podávání přípravku Aumsega neotěhotněly. Pacientky mají během léčby a po dobu 4 týdnů po dokončení léčby přípravkem Aumsega používat vysoce účinnou antikoncepci.

Přípravek Aumsega může snižovat účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Doporučte pacientkám, aby se vyhnuly současnému užívání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. tablety, náplasti, vaginální kroužek). Ženám používajícím hormonální antikoncepci se má doporučit, aby během současného používání a po dobu 4 týdnů po vysazení přípravku Aumsega používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo doplňkovou nehormonální metodu antikoncepce (např. kondomy).

Těhotenství

Údaje o podávání aumolertinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční a vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Z hlediska mechanismu účinku mohou všechny léčivé přípravky cílené na EGFR způsobit poškození plodu. Na základě mechanismu účinku a preklinických údajů se nemá přípravek Aumsega používat během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda jsou aumolertinib nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Během léčby přípravkem Aumsega a po dobu 4 týdnů po dokončení léčby přípravkem Aumsega má být kojení přerušeno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byly u samic pozorovány účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku aumolertinibu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Aumsega má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byly po podání přípravku Aumsega hlášeny únava a závratě. Pacientům, kteří mají tyto příznaky, je třeba doporučit, aby neřídili dopravní prostředky a nepoužívali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Aumsega byly zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) (40,4 %), hyponatremie (37,2 %), zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) (33 %), zvýšení CPK v krvi (31,7 %), snížení počtu leukocytů (30,6 %), snížení počtu

trombocytů (29,4 %), infekce horních cest dýchacích (23,3 %) a vyrážka (22,8 %). Nejčastěji hlášený nežádoucí účinek ≥ 3 . stupně byl zvýšení CPK v krvi (7,5 %).

Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky byly žilní tromboembolie (4,2 %), infekce dolních cest dýchacích a plic (2,8 %) a infekce močových cest (1,1 %).

K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 2,2 % pacientů. Nejčastěji hlášený nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby byl IPP, který se vyskytl u 0,4 % pacientů.

K přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům došlo u 12,1 %, resp. 3,1 % pacientů. Nejčastěji hlášený nežádoucí účinek vedoucí k přerušení léčby nebo snížení dávky byl zvýšení CPK v krvi (výskyt u 6,1 %, resp. 2,0 % pacientů); přerušení léčby kvůli zvýšení ALT se vyskytlo u 1,8 % pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje uvedené v tomto bodě ukazují expozici přípravku Aumsega u pacientů s NSCLC s pozitivní mutací genu EGFR. 545 pacientů dostávalo přípravek Aumsega v doporučené dávce 110 mg jednou denně ve 2 multicentrických pivotních studiích: v 1 studii fáze III v léčbě první linie (HS-10296-03-01, AENEAS) a v 1 studii fáze I/II s dříve léčenými pacienty (HS-10296-12-01, APOLLO) (viz bod 5.1).

Hlášené nežádoucí účinky jsou seřazeny v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů, termínů databáze MedDRA a frekvence, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první.

Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Aumsega

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	
		Frekvence všech stupňů	Frekvence ≥ 3 . stupně
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích ^a	Velmi časté	Méně časté
	Infekce močových cest ^b	Velmi časté	Méně časté
	Infekce dolních cest dýchacích a plic ^c	Časté	Časté
	Konjunktivitida ^d	Časté	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Velmi časté	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyponatremie ^{*e}	Velmi časté	Časté
	Hypokalemie ^{*f}	Velmi časté	Časté
	Snížení chuti k jídlu	Časté	Méně časté
	Hyperurikemie	Časté	-
Poruchy oka	Suché oko ^g	Časté	-
	Rozmazané vidění ^h	Časté	-
	Oční diskomfort ^j	Méně časté	-
	Oční hyperemie ^j	Méně časté	-
	Abnormální pocit v oku ^k	Méně časté	-
	Změny rohovky ^l	Méně časté	-
	Edém očního víčka ^m	Méně časté	-

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	
		Frekvence všech stupňů	Frekvence ≥ 3. stupně
Srdeční poruchy	Srdeční selhání ¹¹	Méně časté	Méně časté
Cévní poruchy	Hypertenze ^o	Časté	Časté
	Žilní tromboembolie ^p	Časté	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^q	Velmi časté	-
	Intersticiální plicní proces ^r	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	Méně časté
	Vřed v ústech ^s	Velmi časté	-
	Zvracení	Velmi časté	Méně časté
	Nauzea	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^t	Velmi časté	Méně časté
	Svědění	Velmi časté	-
	Paronychium	Časté	-
	Suchá kůže	Časté	-
	Dermatitida ^u	Časté	-
	Erytém ^v	Méně časté	-
	Syndrom palmární-plantární erytrodysestezie	Méně časté	-
	Folikulitida	Méně časté	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	Velmi časté	Časté
	Rabdomyolýza	Časté	Časté
	Bolest v končetině	Časté	Méně časté
	Myalgie	Časté	-
	Svalová slabost	Časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení kreatininu v krvi [*]	Velmi časté	Méně časté
	Proteinurie	Časté	Méně časté
Vyšetření	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) [*]	Velmi časté	Časté
	Snížení počtu leukocytů ^{*w}	Velmi časté	Časté
	Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) [*]	Velmi časté	Časté
	Snížení počtu trombocytů ^{*x}	Velmi časté	Časté
	Zvýšení bilirubinu v krvi ^{*y}	Velmi časté	Méně časté
	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu	Časté	Méně časté
	Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	-
	Zvýšení gamaglutamyltransferázy	Časté	Méně časté
	Snížení počtu lymfocytů	Časté	Časté

Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

Závažnost nežádoucích účinků byla hodnocena podle CTCAE, které definují 1. stupeň = lehký, 2. stupeň = středně závažný, 3. stupeň = závažný, 4. stupeň = život ohrožující a 5. stupeň = úmrtí.

^a zahrnuje: akutní sinusitida, laryngofaryngitida, nazofaryngitida, faryngitida, rinitida, sinusitida, tonsilitida a infekce horních cest dýchacích.

^b zahrnuje: cystitida, akutní pyelonefritida, uretritida a infekce močových cest.

^c zahrnuje: atypická pneumonie, bronchitida, pneumonie a purulentní sputum.

^d zahrnuje: konjunktivitida a alergická konjunktivitida.

^e zahrnuje: snížení sodíku v krvi, hyponatremie*.

^f zahrnuje: snížení draslíku v krvi, hypokalemie*.

^g zahrnuje: suché oko a xeroftalmie.

^h zahrnuje: poškození zraku a rozmazané vidění.

- ⁱ zahrnuje: bolest oka a oční diskomfort.
 - ^j zahrnuje: oční hyperemie, krvácení spojivky a oční krvácení.
 - ^k zahrnuje: abnormální pocit v oku a pocit cizího tělesa v očích.
 - ^l zahrnuje: exfoliace rohovky a zákal rohovky.
 - ^m zahrnuje: edém očního víčka a zduření očního víčka.
 - ⁿ zahrnuje: srdeční selhání, chronické srdeční selhání, snížení ejekční frakce a plicní edém.
 - ^o zahrnuje: zvýšení krevního tlaku, hypertenze.
 - ^p zahrnuje: hluboká žilní trombóza, plicní embolie, žilní trombóza končetiny, mozkový infarkt a trombóza mozková.
 - ^q zahrnuje: kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních cest dýchacích.
 - ^r zahrnuje: bronchiolitida, intersticiální plicní proces a pneumonitida.
 - ^s zahrnuje: aftózní vřed, sucho v ústech, glosodynie, vřed úst, bolest úst, stomatitida a vřed jazyka.
 - ^t zahrnuje: lékový exantém, papula, makula, vyrážka, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědicí vyrážka, pustulózní vyrážka a kopřivka.
 - ^u zahrnuje: dermatitida a akneiformní dermatitida.
 - ^v zahrnuje: erytém a erythema nodosum.
 - ^w zahrnuje: neutropenie, snížení počtu neutrofilů a snížení počtu leukocytů*.
 - ^x zahrnuje: snížení počtu trombocytů* a trombocytopenie.
 - ^y zahrnuje: zvýšení bilirubinu v krvi a hyperbilirubinemie.
- * Představuje incidenci laboratorních nálezů, nikoli nežádoucích příhod

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intersticiální plicní proces (IPP)

V klinických studiích (n = 545) byl IPP hlášen u 16 pacientů (2,9 %) léčených přípravkem Aumsega v dávce 110 mg. U IPP bylo hlášeno jedno úmrtí. Medián doby do nástupu IPP byl 124 dnů (rozmezí: 2 dny–932 dnů). Medián doby do vyléčení IPP byl 41 dnů (rozmezí: 14 dnů–702 dnů). Specifická doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Srdeční selhání

V klinických studiích (n = 545) bylo srdeční selhání hlášeno u 4 pacientů (0,7 %). U dvou pacientů (0,4 %) bylo hlášeno srdeční selhání ≥ 3 . stupně. Medián doby do nástupu srdečního selhání jakéhokoli stupně byl 249 dnů (rozmezí: 84 dnů–381 dnů) a medián doby do vyřešení byl 35 dnů (rozmezí: 22 dnů–160 dnů). Jeden pacient se srdečním selháním zemřel následkem plicního edému a krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. U čtyř pacientů (0,7 %) došlo ke snížení LVEF o ≥ 10 % na absolutní hodnotu < 50 %. U devatenácti pacientů (3,5 %) došlo ke snížení LVEF o ≥ 15 %, ale absolutní LVEF zůstala u těchto pacientů ≥ 50 %. Specifická doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Prodloužení intervalu QTc

V klinických studiích (n = 545) bylo prodloužení intervalu QT hlášeno u 51 pacientů (9,4 %) léčených přípravkem Aumsega 110 mg. U 4 pacientů (0,7 %) byly příhody ≥ 3 . stupně. Medián doby do nástupu jakéhokoli prodloužení intervalu QT byl 22 dnů (rozmezí: 1 den–839 dnů) a medián doby do vyřešení byl 100 dnů (rozmezí: 1 den–1 068 dnů). Sedm pacientů (1,3 %) mělo symptomatické příhody, přičemž 4 (0,7 %) z nich byly ≥ 3 . stupně. Hlášené symptomatické příhody byly srdeční zástava, kardiorepirační zástava, náhlá srdeční smrt, synkopa (n = 2) a ventrikulární arytmie (n = 2). Medián doby do nástupu synkopy a ventrikulární arytmie byl 204 dnů, resp. 252 dnů. Dva pacienti s prodloužením intervalu QT zemřeli: 1 v důsledku náhlé srdeční smrti a 1 v důsledku kardiorepirační zástavy. 5 pacientů (0,9 %) mělo maximální absolutní interval QTcF > 500 ms a 23 pacientů (4,2 %) mělo maximální změnu QTcF z výchozí hodnoty > 60 ms. Specifická doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Průjem

V klinických studiích (n = 545) byl průjem hlášen u 72 pacientů (13,2 %) léčených přípravkem Aumsega 110 mg. U 4 pacientů (0,7 %) byly příhody ≥ 3 . stupně. Medián doby do nástupu jakéhokoli průjmu byl 27 dnů (rozmezí: 1 den–1 049 dnů) a medián doby do vyřešení byl 13 dnů (rozmezí: 1 den–846 dnů). U tří pacientů (0,6 %) byl průjem klasifikován jako závažný nežádoucí účinek (SAE). U 1 pacienta byla hlášena porucha bilance draslíku. U šesti pacientů byla hlášena hypokalemie 3. stupně. Specifická doporučení jsou uvedena v bodě 4.2.

Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) v krvi a rabdomyolýza

V klinických studiích (n = 545) bylo zvýšení CPK v krvi hlášeno u 173 pacientů (31,7 %) léčených přípravkem Aumseqa 110 mg. U 41 pacientů (7,5 %) byly příhody ≥ 3 . stupně. Medián doby do nástupu zvýšení CPK v krvi jakéhokoli stupně byl 64 dnů (rozmezí: 1 den–926 dnů) a medián doby do vyřešení byl 215 dnů (4 dny–1 156 dnů). Zvýšení CPK v krvi vedlo k přerušení léčby u 1 pacienta (0,2 %). Příhody se zvýšením CPK v krvi byly pokládány za rabdomyolýzu, pokud byly 3. stupně se svalovými příznaky, nebo 4. stupně se svalovými příznaky či bez nich. Předpokládá se, že rabdomyolýzu prodělalo celkem 14 pacientů (2,6 %) léčených přípravkem Aumseqa v dávce 110 mg. Specifická doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Porucha funkce jater

V klinických studiích (n = 545) byla porucha funkce jater hlášena u 204 pacientů (37,4 %) léčených přípravkem Aumseqa 110 mg. U 20 z těchto pacientů (3,7 %) byly příhody ≥ 3 . stupně. Medián doby do nástupu jakékoli poruchy funkce jater byl 44 dnů (rozmezí: 1 den–841 dnů) a medián doby do vyřešení byl 62 dnů (rozmezí: 2 dny–1 036 dnů). Zvýšení AST a ALT bylo hlášeno u 118 (21,7 %), resp. 110 (20,2 %) pacientů. U třinácti pacientů (2,4 %) bylo hlášeno zvýšení AST ≥ 3 . stupně a u 5 pacientů (0,9 %) bylo hlášeno zvýšení ALT ≥ 3 . stupně. U jednoho pacienta (0,2 %) bylo hlášeno poškození jater navozené léky ≥ 3 . stupně s dobou do nástupu 8 dnů a dobou do vyřešení 6 dnů. Specifická doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Žilní tromboembolie (VTE)

V klinických studiích (n = 545) byla VTE (včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a žilní trombózy končetiny) hlášena u 39 pacientů (7,2 %) léčených přípravkem Aumseqa 110 mg. U 17 pacientů (3,1 %) byly příhody ≥ 3 . stupně. Medián doby do nástupu VTE jakéhokoli stupně byl 229 dnů (rozmezí: 8 dnů–1 087 dnů) a medián doby do vyřešení byl 142 dnů (rozmezí: 7 dnů–830 dnů). Plicní embolie byla hlášena u 21 pacientů (3,9 %), přičemž 15 (2,8 %) příhod bylo ≥ 3 . stupně. Žilní trombóza končetiny byla hlášena u 16 pacientů (2,9 %), přičemž 2 (0,4 %) příhod bylo ≥ 3 . stupně. Hluboká žilní trombóza byla hlášena u 9 pacientů (1,7 %), přičemž 1 (0,2 %) příhoda byla ≥ 3 . stupně. Kromě toho byly hlášeny mozkový infarkt a mozková trombóza u 4 (0,7 %) pacientů, resp. u 1 (0,2 %) pacienta, přičemž 3 (0,6 %) příhody byly ≥ 3 . stupně. Specifická doporučení jsou uvedena v bodech 4.2 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravkem Aumseqa u člověka jsou omezené. Nejvyšší hodnocená dávka byla 260 mg jednou denně. Potenciál pro toxicitu u přípravku Aumseqa v dávkách 260 mg a vyšších není znám. Nežádoucí účinky pozorované při dávce 260 mg a vyšší byly hlavně nauzea a anemie.

Neexistuje specifická léčba předávkování přípravkem Aumseqa. V případě předávkování či podezření na předávkování má být pacient pečlivě monitorován, léčba přípravkem Aumseqa má být přerušena a má být podána symptomatická léčba, jak je klinicky indikováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód L01EB11.

Mechanismus účinku

Aumolertinib je ireversibilní nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy (TKI) EGFR s inhibiční aktivitou proti senzitivizujícím mutacím genu EGFR pro TKI (delece exonu 19 [Ex19Del] EGFR, resp. L858R EGFR) a proti rezistentní mutaci TKI EGFR (EGFR T790M). Hlavní aktivní metabolit aumolertinibu, HAS-719, vykazoval podobný profil aktivity jako aumolertinib.

Farmakodynamické účinky

Antiproliferační aktivita

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že aumolertinib silně inhiboval proliferaci mutantních linií nádorových buněk EGFR T790M včetně NCI-H1975 (T790M/L858R) a PC9-GR (T790M/Del19), s IC₅₀ 3,3 nM, resp. 2,7 nM. Aumolertinib také silně inhiboval proliferaci mutantních linií nádorových buněk EGFR včetně HCC827 (EGFR Del19) a PC9 (EGFR Del19), s IC₅₀ 3,3 nM, resp. 4,1 nM. Aumolertinib pouze slabě inhiboval proliferaci linií nádorových buněk divokého typu EGFR A431 s IC₅₀ 596,6 nM.

In vivo vedl aumolertinib ke zmenšení nádoru v myších xenograftových modelech s mutacemi T790M/L858R genu EGFR a s aktivačními mutacemi genu EGFR. Naproti tomu vykazoval aumolertinib minimální inhibici růstu v xenograftovém modelu A431 s WT EGFR.

Účinky na trvání intervalu QTc

Potenciál přípravku Aumsega pro prodloužení intervalu QTc byl hodnocen u 49 pacientů, kteří dostávali přípravek Aumsega. Ke zhodnocení účinku přípravku Aumsega na intervaly QTc byly natočeny sériové křivky EKG ve výchozím stavu, po jediné dávce a v ustáleném stavu. Analýza C-QT (*concentration QT*) predikovala prodloužení intervalu QTc při dávce 110 mg v trvání 9,06 ms s horní mezí 11,01 ms (90% interval spolehlivosti [CI]).

Klinická účinnost a bezpečnost

Dříve neléčení pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s pozitivní mutací genu EGFR ve studii fáze III (HS-10296-03-01, AENEAS)

Účinnost a bezpečnost přípravku Aumsega v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se senzitivizujícími mutacemi genu EGFR pro TKI, kteří nedostávali žádnou systémovou léčbu, byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované multicentrické klinické studii fáze III (AENEAS) v Číně. Vzorky nádorové tkáně nebo krevní vzorky¹ musely mít jednu ze dvou běžných mutací genu EGFR, o nichž je známo, že jsou spojené se senzitivitou na TKI EGFR (Ex19Del a/nebo L858R).

Celkem 429 pacientů bylo randomizováno v poměr 1:1 k podávání přípravku Aumsega (110 mg jednou denně, n = 214) nebo gefitinibu (250 mg jednou denně, n = 215). Jeden léčebný cyklus trval 21 dnů, bez přestávek mezi cykly (tj. kontinuální podávání). Randomizace byla stratifikována podle mutací v EGFR (Ex19Del nebo L858R) a podle přítomnosti mozkových metastáz ve výchozím stavu (ano nebo ne). Pacienti pokračovali v léčbě až do progresu onemocnění, vzniku nepřijatelného rizika pro zdravotní stav pacienta nebo do dobrovolného odstoupení. U pacientů dostávajících gefitinib byl po progresi povolen crossover k otevřené léčbě přípravkem Aumsega za předpokladu, že nádorové vzorky byly pozitivní na mutaci T790M.

Primární cílový parametr bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly míru objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DoR).

¹Test *cobas EGFR Mutation Test v2* byl použit k identifikaci mutací v exonech 18, 19, 20 a 21 genu *EGFR* ve vzorcích tkáně a plazmy. Test polymerázové řetězové reakce v reálném čase (PCR) se používá jako doprovodná diagnostika k pomoci při výběru pacientů s NSCLC k léčbě inhibitory tyrosinkinázy EGFR.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění pro celkovou populaci byly ve studii AENEAS: medián věku (59,3 let), ≥ 65 let (31,5 %), ženy (62,7 %), kuřák (nikdy) (69,9 %), Asijci (100 %), stadium nádoru IIIB (6,8%), stadium nádoru IV (93,2 %), typ nádoru: adenokarcinom (98,1 %), stav výkonnosti (PS) 1 podle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (74,8 %), metastázy do CNS (26,8 %). Ze zařazených pacientů mělo 65,5 % mutaci Ex19DEL a 34,5 % mělo mutaci L858R. Celkově byly demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění mezi oběma léčebnými rameny vyvážené.

V primární analýze (údaje získané [*data cut-off*, DCO] k 15. lednu 2021) vykazoval přípravek Aumsega statisticky i klinicky významné zlepšení PFS hodnoceného zkoušejícím v porovnání s gefitinibem (medián 19,1 měsíce, resp. 9,7 měsíce, poměr rizik (HR) = 0,46, 95% CI: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). V době primární analýzy byl medián doby sledování 20,5 měsíce ve skupině s přípravkem Aumsega a 20,7 měsíce ve skupině s gefitinibem.

Aktualizovaná analýza byla provedena s údaji získanými [DCO] k 6. srpnu 2021 a byla konzistentní s primární analýzou. Medián doby sledování byl 26,2 měsíce ve skupině s aumolertinibem a 26,3 měsíce ve skupině s gefitinibem. V tabulce 3 jsou uvedeny aktualizované údaje PFS, ORR a DoR hodnocené zkoušejícím.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti ze studie AENEAS podle hodnocení zkoušejícím

Parametr účinnosti	Aumsega	Gefitinib
Přežití bez progresu		
Počet pacientů s příhodou (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Medián PFS v měsících (95% CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95% CI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Míra objektivní odpovědi [‡]		
ORR, % (95% CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Úplná odpověď (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Částečná odpověď (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Trvání odpovědi [‡]		
Medián DoR v měsících (95% CI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

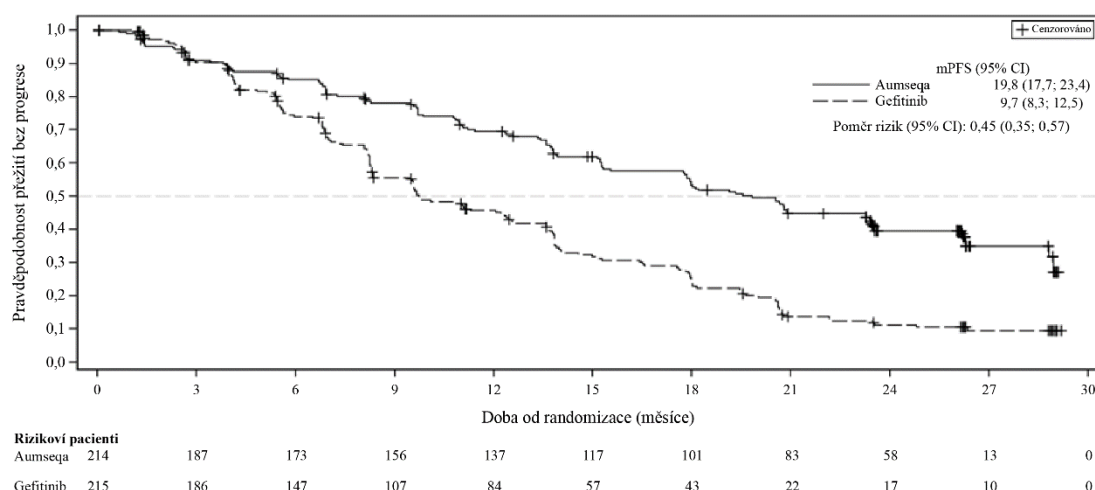
Poznámka: [1] Stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik.

CI: interval spolehlivosti, HR: poměr rizik, NA: není relevantní/není dostupné

[‡] Údaje ORR a DOR na základě nepotvrzené odpovědi.

Na obrázku 1 je Kaplanův-Meierův graf zkoušejícím hodnoceného PFS ve studii AENEAS.

Obrázek 1. Kaplanovy-Meierovy odhady zkoušejícím hodnoceného přežití bez progresce (PFS) ve studii AENEAS*§



*Úplný analytický soubor (FAS)

§. Uzávěrka sběru údajů (DCO) ke dni 6. srpna 2021

V následné analýze s DCO ke 30. září 2022 zemřelo celkem 109 pacientů (50,9 %) v léčebném rameni s aumolertinibem a 126 pacientů (58,6 %) v léčebném rameni s gefitinibem. Medián OS k aktualizovanému DCO byl 39,16 měsíce v rameni s aumolertinibem a 31,15 měsíce v rameni s gefitinibem.

Analýza CNS (post hoc)

Ze 429 pacientů mělo 106 pacientů (51 v rameni s přípravkem Aumsega a 55 v rameni s gefitinibem) ve výchozím stavu zjištěné mozkové metastázy potvrzené IRC. V této skupině pacientů, vyjma pacientů léčených RT během 3 měsíců po zahájení hodnocené léčby, byla ORR 60,4 % (95% CI: 45,3; 74,2) u přípravku Aumsega oproti 47,1 % (95% CI: 32,9; 61,5) u gefitinibu.

Dříve léčení pacienti s místně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s pozitivní mutací genu EGFR ve studii fáze 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

Ve studii HS-10296-12-01 (APOLLO), části 3 (rozšiřující část na doporučené dávce, *dose-extension*) otevřené studii s jedním ramenem byly hodnoceny bezpečnost a účinnost přípravku Aumsega v doporučené dávce 110 mg jednou denně u pacientů s pozitivní mutací T790M. Pacienti museli být pozitivní na mutaci T790M při testování v centrální laboratoři² za použití bioptického vzorku odebraného po progresi onemocnění po poslední léčbě TKI EGFR. Primární parametr účinnosti byla ORR hodnocená IRC.

Pacienti (n = 244) ve věku od 27 do 87 let (medián 61,0 let, 37,3 % pacientů ≥ 65 let) dostávali přípravek Aumsega jednou denně. Z nich byly 142 (58,2 %) ženy a 102 (41,8 %) byli muži; 178 (73,0 %) nikdy nekouřilo; 4 byli aktivní kuřáci (1,6 %) a 62 (25,4%) přestalo kouřit. Nádory u všech pacientů měly mutaci T790M, včetně 155 pacientů (63,5 %) s delecí exonu 19, 85 pacientů (34,8 %) s mutací L858R a 4 pacienti (1,6 %) s jinými mutacemi EGFR. Osmdesát pět pacientů (34,8 %) mělo skóre PS podle ECOG 0 a 159 (65,2 %) mělo skóre PS podle ECOG 1. Devadesát pacientů (36,9 %) mělo mozkové metastázy.

ORR hodnocená IRC pro primární analýzu byla 65,6 % (95% CI: 59,2; 71,5). Po dalších 31 měsících dlouhodobého sledování po primární analýze byla ORR hodnocená IRC 68,9 % (95% CI: 62,6; 74,6). V dlouhodobých analýzách byl podle IRC hlášen medián DoR 15,1 měsíců (95% CI: 12,9; 16,6).

² Test *cobas EGFR Mutation Test v2* byl použit k identifikaci mutací v exonech 18, 19, 20 a 21 genu *EGFR* ve vzorcích tkáně a plazmy. Test polymerázové řetězové reakce v reálném čase (PCR) se používá jako doprovodná diagnostika k pomoci při výběru pacientů s NSCLC k léčbě inhibitory tyrosinkináz EGFR.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Aumsega u všech podskupin pediatrické populace u pacientů s karcinomem plic (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání byl aumolertinib rychle absorbován a mediánu vrcholové koncentrace v plazmě bylo dosaženo za 4 až 6 hodin po podání jedné dávky i při opakovaném podání. Medián vrcholové plazmatické koncentrace jeho hlavního metabolitu HAS-719 byl zjištěn za 4 až 6 hodin po podání dávky při opakovaném podání. Expozice aumolertinibu a HAS-719, (AUC) a C_{max} , se v rozsahu dávek 55 až 220 mg zvýšily o něco méně než proporcionálně. Ustáleného stavu koncentrací aumolertinibu bylo po podávání jednou denně dosaženo za 8 dnů s přibližně 1,8násobnou akumulací v AUC. Ustáleného stavu koncentrací HAS-719 bylo po podávání aumolertinibu jednou denně dosaženo za 15 dnů s přibližně 4,6násobnou akumulací v AUC.

FK parametry aumolertinibu a HAS-719 při vícenásobném podání jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. FK parametry aumolertinibu a HAS-719 při vícenásobném perorálním podání aumolertinibu v dávce 110 mg u dospělých s NSCLC

Parametr*	Aumolertinib Průměr (% CV) (n = 237)	HAS-719 Průměr (% CV) (n = 237)
C_{max} (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC_{tau} (ng×h/ml)	6602 (53)	2468 (36)
C_{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

* Na základě non-kompartmentální analýzy z části 3, rozšiřující část na doporučené dávce, studie fáze I/II

AUC_{tau} = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase od doby nula do konce dávkovacího intervalu, C_{max} = maximální koncentrace, C_{min} = nejnižší koncentrace, CV = variační koeficient

Vliv stravy

Na základě klinické FK studie neovlivňuje jídlo v klinicky významném rozsahu biologickou dostupnost aumolertinibu (AUC se zvýšila o 20 % [90% CI: 10, 30] beze změny C_{max}).

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý distribuční objem aumolertinibu u pacientů s NSCLC v ustáleném stavu 875 l. Vazba aumolertinibu a HAS-719 na plazmatické proteiny *in vitro* je vysoká ($\geq 99,5$ %). Aumolertinib vykazoval vazbu jak na albumin, tak na α -kyselý glykoprotein při klinicky relevantních koncentracích *in vitro* nezávislou na koncentraci. Poměr aumolertinibu v krvi/plazmě u člověka byl < 1 , což ukazuje na omezenou distribuci do erytrocytů.

Biotransformace

Aumolertinib je primárně metabolizován izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450, s menším podílem CYP3A5, CYP1A2 a CYP2A6. HAS-719 je aktivní významný cirkulující metabolit, který vzniká N-demethylací.

Eliminace

Po jednom perorálním podání 110 mg aumolertinibu bylo u člověka přibližně 85 % podané dávky vyloučeno stolicí jako aumolertinib a jeho metabolity, a přibližně 5 % dávky bylo vyloučeno močí. Průměrný terminální poločas aumolertinibu a HAS-719 byly přibližně 31, resp. 55 hodin.

Další informace o lékových interakcích (DDI)

Interakce s transportními proteiny

Studie *in vitro* ukázaly, že aumolertinib není substrát OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 a MATE2-K.

Na základě studií *in vitro* aumolertinib neinhiboval OATP1B3, OAT3, MATE2-K ani exportní pumpu žlučových kyselin (BSEP). Aumolertinib je *in vitro* slabý inhibitor organického aniontového transportního polypeptidu (OATP)1B1, organického aniontového transportéru (OAT)1 a OCT2. S ohledem na $C_{\max}$ aumolertinibu po podávání v dávce 110 mg jednou denně se nepředpokládá, že by lékové interakce mezi aumolertinibem a substráty OATP1B1, OAT1 a OCT2 byly klinicky relevantní.

Na základě studií *in vitro* je aumolertinib substrát P-gp a proteinů rezistence karcinomu prsu (BCRP).

Na základě studií *in vitro* je aumolertinib inhibitor BCRP, na základě fyziologicky založené farmakokinetické analýzy (PBPK) se však nepředpokládá, že by lékové interakce mezi aumolertinibem a substráty BCRP byly klinicky relevantní.

Interakce s enzymy metabolizujícími léky

Na základě studií *in vitro* aumolertinib neinhiboval hlavní enzymy lidského cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 [2 substráty]).

In vitro aumolertinib indukoval expresi CYP1A2, nepředpokládá se však, že by tento účinek byl klinicky relevantní. *In vitro* aumolertinib indukoval expresi CYP3A4 a byl časově závislý inhibitor CYP3A. Aumolertinib snížil v klinické studii expozici midazolamu (senzitivní substrát CYP3A) přibližně o 27 %, a je proto považován za slabého induktora CYP3A (viz bod 4.5).

Bylo zjištěno, že aumolertinib je *in vitro* inhibitor UGT1A1 a UGT2B7. Vzhledem ke koncentracím $C_{\max}$ v ustáleném stavu po denní dávce 110 mg není pravděpodobné, že by to bylo klinicky relevantní. Interakce ve střevě nemohou být vyloučeny, klinický dopad však není známý.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost a etnický původ

V populační FK analýze nebyl zjištěn žádný klinicky významný vztah mezi expozicí (AUC_{ss}) v ustáleném stavu a věkem pacienta (rozmezí: 27 až 89 let), pohlavím (60 % žen), etnickým původem a tělesnou hmotností (rozmezí: 37 až 106 kg).

Většina zdravých dobrovolníků a pacientů ve studiích provedených dosud byla čínského původu (národnost Han). V údajích z přemostňující (*bridging*) FK studie s jednou dávkou u zdravých dobrovolníků však nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve FK aumolertinibu mezi pacienty čínského a jiného původu (včetně bělochů, Afroameričanů a pacientů hispánského/latinskoamerického původu). V další FK studii s ustáleným stavem u pacientů evropského původu s NSCLC nebyly zjištěny žádné rozdíly ve FK aumolertinibu a jeho metabolitu HAS-719 mezi pacienty čínského a jiného než čínského původu (běloši).

Porucha funkce jater

Jaterní metabolismus je hlavní cesta clearance aumolertinibu a CYP3A4 je hlavní enzym katalyzující biotransformaci aumolertinibu. V klinických studiích byly v porovnání se zdravými kontrolami hodnoty $C_{\max}$ a AUC sníženy až o 54 % a o 31 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a o přibližně 64 % a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Nebyly však pozorovány žádné klinicky relevantní změny expozice nevázaného aumolertinibu u pacientů s lehkou (třída A dle Childa

a Pugh), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) ani těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater.

Na základě populační FK analýzy nebyl zjištěn žádný vliv funkce jater (hodnocené podle markerů poruchy jaterních funkcí AST, ALT, albuminu, celkového bilirubinu a podle kritérií pro kategorii poruchy funkce jater NCI-ODWG (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*) na expozici aumolertinibu.

Porucha funkce ledvin

Údaje z klinických studií ukazují, že renální clearance aumolertinibu je zanedbatelná. Proto se nepředpokládá, že by byla FK aumolertinibu byla při snížené funkci ledvin změněna.

V populační FK analýze byly expozice aumolertinibu a HAS-719 u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($60 \leq Cl_{cr} < 90$ ml/min), u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($30 \leq Cl_{cr} \leq 60$ ml/min) a u pacientů s normální funkcí ledvin ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/min) podobné. Aumolertinib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) ani s onemocněním ledvin v terminálním stadiu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní zjištění ze studií toxicity po opakovaných dávkách u potkanů a/nebo psů zahrnovala účinky na kůži, gastrointestinální trakt, ústa, oči, prsní žlázu u samců, játra a plíce, což odpovídalo farmakologii inhibice EGFR. Zjištěné nálezy nedávaly žádné bezpečnostní rozpětí ve vztahu ke klinicky relevantní expozici. Toxické účinky na cílové orgány při tolerovaných dávkách obecně buď úplně nebo částečně odezněly během nebo na konci fáze zotavení z chronické toxicity.

Neklinické údaje ukazují, že aumolertinib a jeho metabolit (HAS-719) inhibují kanál h-ERG a nelze vyloučit účinek na prodloužení QTc (viz body 4.4 a 4.8).

Studie kancerogenity nebyly s aumolertinibem provedeny. Výsledky studie *in vitro* ukázaly, že aumolertinib pravděpodobně není fototoxický.

Reprodukční toxicita

Ve studii fertility potkanů, při níž bylo podávání zahájeno před implantací, byl pozorován pokles průměrných počtů corpora lutea, míst implantace a živých plodů při dávce 100 mg/kg, spolu se zvýšením postimplantačních ztrát. Nebyly zjištěny žádné změny parametrů spermatu související s léčbou. Vzhledem k určitým publikovaným údajům hlásícím nižší fertilitu u myši bez exprese EGFR může být léčbou aumolertinib snížena fertilita u žen. Hodnoty expozice při dávce 30 mg/kg, které neprokazují žádné účinky na fertilitu potkanů, jsou srovnatelné s účinky dosaženými u pacientů při maximální doporučené dávce.

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů nebyly při dávkách do 100 mg/kg (odpovídajícím 3,4násobku klinické expozice při maximální dávce doporučené pro člověka) žádné účinky na embryofetální vývoj související s aumolertinibem.

Ve studii embryofetálního vývoje u králíků dostávala zvířata dávky v rozmezí od 5 do 30 mg/kg/den, což odpovídalo velikosti expozice nižší než (0,1 až 0,6násobek) expozice dosažené u pacientů při maximální doporučené dávce. Maternální toxicita byla pozorována při všech velikostech dávky. Byly pozorovány zejména úmrtí matky a spontánní potrat při dávce ≥ 15 mg/kg a k předčasnému porodu došlo při dávce 30 mg/kg. Letalita plodů byla zjištěna při všech velikostech dávky, s poklesem počtu živých plodů při dávce 30 mg/kg. Vyšetřením plodů byly zjištěny účinky související s léčbou na vývoj fetálního sternu (snížená míra osifikace při všech dávkách a snížený počet segmentů sternu při dávce ≥ 15 mg/kg), a rovněž zvýšený počet abnormalit arteriálního větvení (při všech dávkách).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl karmoxymethylškrobu (typ A)
Laktóza
Natrium-stearyl-fumarát (E 485)
Magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva

Polyvinylakohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z bílého vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s hliníkovým indukčním těsněním a dětským bezpečnostním uzávěrem, uvnitř s nádobkou se silikagelovým vysoušedlem, a bílé víčko z polypropylenu (PP).

Jedna lahvička obsahuje 60 potahovaných tablet.

Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Loerrach
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2006/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Aumseqa 55 mg potahované tablety
aumolertinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aumolertinib-mesilát ekvivalentní 55 mg aumolertinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte, ani neodstraňujte z lahvičky.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2006/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

aumseqa 55 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Aumseqa 55 mg potahované tablety
aumolertinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje aumolertinib-mesilát ekvivalentní 55 mg aumolertinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2006/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Aumseqa 55 mg potahované tablety aumolertinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o přípravku. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Aumseqa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Aumseqa užívat
3. Jak se přípravek Aumseqa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aumseqa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Aumseqa a k čemu se používá

Přípravek Aumseqa obsahuje léčivou látku aumolertinib, která patří do skupiny léků zvaných inhibitory proteinkinázy, které se používají k léčbě nádorových onemocnění. Přípravek Aumseqa se používá k léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem (zhoubným nádorem) plic, kteří mají určité změny (mutace) v genu kódujícím EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru).

Přípravek Aumseqa se používá k léčbě nádorového onemocnění, které je lokálně pokročilé nebo se rozšířilo do dalších částí těla. Může se použít:

- jako první lék, který k léčbě nádorového onemocnění dostanete, pokud má Váš nádor tzv. aktivační mutaci genu EGFR, nebo
- pokud jste již byl(a) léčen(a) jinými inhibitory proteinkinázy a Váš nádor je pozitivní na mutaci EGFR T790M.

Jak přípravek Aumseqa účinkuje

V plicních nádorových buňkách je protein EGFR často nadměrně aktivní v důsledku mutací genu, což způsobuje nekontrolovaný růst nádorových buněk. Přípravek Aumseqa účinkuje tak, že blokuje EGFR, pokud obsahuje určité mutace. To může přispět ke zpomalení nebo zastavení růstu nádorového onemocnění plic. Může to také přispět ke zmenšení velikosti nádoru.

Pokud máte jakékoli otázky týkající se toho, jak tento přípravek působí nebo proč Vám byl předepsán, obraťte se na svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Aumseqa užívat

Neužívejte přípravek Aumseqa

- jestliže jste alergický(á) na aumolertinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste měl(a) nebo máte:
 - o poruchu srdečního rytmu, jako jsou abnormálně rychlý nebo nepravidelný srdeční tep nebo stav zvaný prodloužení intervalu QT;
 - o pokrevní příbuzné, kteří měli abnormálně rychlý nebo nepravidelný srdeční rytmus, nebo kteří náhle zemřeli v důsledku srdeční poruchy.

Pokud cokoli z výše uvedeného pro Vás platí, poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Než začnete užívat přípravek Aumseqa, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste měl(a) zánět plic;
- máte potíže se srdcem nebo zvýšený krevní tlak – lékař Vás bude pečlivě sledovat;
- jste měl(a) krevní sraženinu v cévě;
- jste měl(a) onemocnění ledvin nebo jater – lékař Vám provede testy ke zjištění, jak Vaše ledviny a játra fungují, a během léčby může jejich funkci dále sledovat.

Pokud cokoli z výše uvedeného pro Vás platí (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Když užíváte tento přípravek, okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud:

- se u Vás náhle objeví potíže s dýcháním spolu s kašlem nebo horečkou;
- máte rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, závratě, točení hlavy, nepříjemné pocity na hrudi, dušnost nebo mdloby;
- máte těžký průjem nebo zvracíte;
- máte nevysvětlenu bolest nebo citlivost svalů nebo svalovou slabost, potíže s pohybem horních či dolních končetin, tmavě zbarvenou moč nebo snížené množství moči. To mohou být známky závažného zánětu ve svalech.

Děti a dospívající

Nedávejte přípravek Aumseqa dětem nebo dospívajícím, protože není známo, zda je přípravek Aumseqa bezpečný a účinný u osob mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Aumseqa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i rostlinných přípravků a přípravků dostupných bez lékařského předpisu. Je to proto, že přípravek Aumseqa může ovlivnit způsob, jakým jiné léky účinkují. Některé jiné léky také mohou ovlivnit způsob, jakým účinkuje přípravek Aumseqa.

Přípravek Aumseqa může ovlivnit účinek níže uvedených přípravků, a/nebo zhoršit jejich nežádoucí účinky, nebo tyto přípravky mohou ovlivnit výskyt nežádoucích účinků přípravku Aumseqa. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem o všech lécích, které užíváte, zejména:

- verapamil – používaný k léčbě vysokého krevního tlaku a ke kontrole bolestí na hrudi,
- posakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – používané k léčbě plísňových infekcí,
- ritonavir, kobicistat, nelfinavir, lopinavir – používané k léčbě infekce virem HIV /AIDS,
- klarithromycin – používaný k léčbě bakteriálních infekcí,
- dabigatran – používaný k prevenci krevních sraženin,
- fexofenadin – používaný k léčbě příznaků alergie,
- digoxin – používaný k léčbě nepravidelného srdečního rytmu nebo jiných srdečních potíží,
- kolchicin – používaný k léčbě příznaků dny,
- nefazodon – používaný k léčbě deprese,

- metformin – používaný k léčbě cukrovky 2. typu.

Níže uvedené přípravky mohou snížit účinek přípravku Aumsega. Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem o všech lécích, které užíváte:

- sodná sůl fenytoinu, karbamazepin, fenobarbital – používané k léčbě epilepsie,
- rifampicin, rifabutin – používané k léčbě tuberkulózy a bakteriální meningitidy (zánětu mozkových blan),
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese,
- bosentan – používaný k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích,
- mitotan – používaný k léčbě Cushingovy nemoci,
- efavirenz – používaný k léčbě infekce virem HIV/AIDS.

Pokud užíváte kterékoli z přípravků uvedených výše, informujte svého lékaře dříve, než začnete užívat přípravek Aumsega.

Lékař s Vámi probere vhodné možnosti léčby.

Přípravek Aumsega s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Aumsega se vyhněte pití grapefruitové šťávy, protože by to mohlo zhoršit výskyt nežádoucích účinků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Protože při léčbě přípravkem Aumsega hrozí riziko poškození nenarozeného dítě, nemáte během léčby otěhotnět.

Pokud můžete otěhotnět, musíte během léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby přípravkem Aumsega používat účinnou metodu antikoncepce. To proto, že tento léčivý přípravek může nějakou dobu zůstat v těle.

Přípravek Aumsega může narušovat účinnost perorální (užívané ústy) hormonální antikoncepce.

Porad'te se se svým lékařem o nejvhodnějším způsobu antikonce.

Pokud během léčby otěhotníte, řekněte to okamžitě svému lékaři. Lékař spolu s Vámi rozhodne, zda máte v léčbě přípravkem Aumsega pokračovat.

Kojení

Během léčby tímto přípravkem nekojte. Není totiž známo, zda tento přípravek může procházet do mateřského mléka a zda představuje riziko pro kojené dítě. Během léčby přípravkem Aumsega a po dobu 4 týdnů po dokončení léčby přípravkem Aumsega má být kojení přerušeno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Aumsega má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může se u Vás vyskytnout únava a závratě. Pokud se u Vás únava a/nebo závratě vyskytnou, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky neodezní.

Přípravek Aumsega obsahuje laktózu

Přípravek Aumsega obsahuje laktózu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Aumsega obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Aumseqa užívá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku máte užívat

Doporučená dávka je dvě 55mg tablety jednou denně.

Pokud to bude nutné, lékař může dávku snížit na jednu 55mg tabletu denně, nebo dočasně léčbu přerušit. Je důležité, abyste svému lékaři řekl(a) o všech nežádoucích účincích, které se u Vás objeví.

Jak se tento léčivý přípravek užívá

- Tablety přípravku Aumseqa se užívají ústy.
- Tabletou spolkněte vcelku a zapijte trochou vody. Tablety nežvýkejte ani nedrťte, protože byly vyvinuty tak, aby byly spolknuty vcelku.
- Tablety je možno užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Přípravek Aumseqa užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Máte-li potíže se spolknutím tablety, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aumseqa, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři nebo lékárníkovi. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aumseqa

Pokud zapomenete užít dávku, užijte ji co nejdříve, jakmile si vzpomenete. Pokud byste však měl(a) užít svou další dávku za méně než 12 hodin, přeskočte vynechanou dávku a užijte svou další běžnou dávku v plánované době.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Aumseqa

Je důležité, abyste užíval(a) tento přípravek každý den, po celou dobu, na kterou Vám ji lékař předepsal.

Nepřestávejte užívat tento přípravek, aniž byste se předem poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, přestaňte tento přípravek užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Zánět plic. Přípravek Aumseqa může způsobit zánět plic (intersticiální plicní proces, pneumonitida), který může být u některých osob vést k úmrtí. K příznakům patří:
 - o náhlé potíže s dýcháním spolu s kašlem a horečkou,
 - o dušnost v klidu nebo zhoršující se při námaze,
 - o suchý kašel, který neustupuje.

- Krevní sraženiny. Přípravek Aumsega může způsobit krevní sraženinu v plicích (plicní embolie). Příznaky se mohou značně lišit a zahrnují:
 - o dušnost,
 - o bolest na hrudi,
 - o vykašlávání krve.

Krevní sraženiny se mohou také tvořit v jiných částech těla. Znamky a příznaky zahrnují:

- o rychlý nebo nepravidelný srdeční tep,
 - o točení hlavy,
 - o nadměrné pocení,
 - o horečku,
 - o bolest nebo otok dolní končetiny,
 - o studenou a vlhkou kůži.
- Změny srdečního rytmu. Přípravek Aumsega může ovlivnit elektrickou aktivitu srdce, což se u některých osob může vyvinout do potenciálně závažného srdečního onemocnění. To může mít za následek:
 - o velmi rychlý nebo nepravidelný srdeční tep způsobující mdloby,
 - o závratě,
 - o točení hlavy,
 - o nepříjemné pocity na hrudi,
 - o dušnost,
 Riziko potíží se srdečním rytmem může být vyšší u osob se stávajícím onemocněním srdce nebo u osob užívajících další léky.
 - Zánět svalů a poškození svalů. Přípravek Aumsega může způsobit zánět svalů nebo rozpad svalové tkáně, což dále může vést k poškození ledvin. Příznaky poškození svalů zahrnují:
 - o nevysvětlenou bolest nebo citlivost svalů nebo svalovou slabost,
 - o potíže s pohybem horních či dolních končetin,
 - o tmavé zbarvení moči
 - o nebo snížený objem moči.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- *Srdeční selhání nebo problémy se srdečním svaalem.* Přípravek Aumsega může ovlivnit, jak srdce čerpá krev. Znamky a příznaky zahrnují:
 - o zrychlený srdeční tep,
 - o dušnost v klidu,
 - o únavu,
 - o otok dolních končetin, kotníků a nohou.

Riziko těchto srdečních potíží může být vyšší u osob se stávajícím onemocněním srdce nebo u osob užívajících další léky.

Pokud si povšimnete kteréhokoli z výše uvedených nežádoucích účinků, přestaňte užívat přípravek Aumsega a okamžitě navštivte lékaře nebo zdravotní sestru.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- abnormální hladiny jaterních enzymů známých jako zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) a zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) - ty jsou normálně přítomné v krvi v nízkých koncentracích a jejich zvýšení může být známkou onemocnění nebo poškození jater;
- anemie – stav při kterém není dostatek zdravých červených krvinek, aby mohly přenášet dostatečné množství kyslíku do tělních tkání;
- kašel, rýma, bolest v krku v důsledku infekce vedlejších dutin nosních, mandlí nebo krku;

- pocit pálení při močení, časté močení, časté nucení na močení, bolest nebo tlak v zádech nebo v dolní části břicha, krev v moči, zakalená, tmavá nebo podivně či silně zapáchající moč v některých případech smíšená s krví;
- snížení počtu krevních destiček – které pomáhají srážet krev;
- snížení počtu bílých krvinek – snížení počtu buněk bojujících s infekcí;
- průjem;
- zvýšení bilirubinu v krvi – jeho zvýšení může být známkou onemocnění nebo poškození jater;
- zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) v krvi, což může být známka poškození svalů;
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi, což může být známka potíží s ledvinami;
- snížení hladiny sodíku nebo draslíku v krvi, což může způsobit pocit na zvracení a zvracení, bolest hlavy, zmatenost neklid a podrážděnost, svalovou slabost, křeče, kóma nebo epileptické záchvaty;
- vředy v ústech;
- vyrážka;
- svědění – nepříjemný pocit na kůži, který nutí ke škrábání;
- zvracení.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- zvýšení krevního tlaku;
- abnormálně vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit otoky a bolest kloubů;
- snížení chuti k jídlu;
- suché oči, rozmazané vidění;
- zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi – může být známkou určitého typu poškození nebo onemocnění tkání;
- zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, které může ukazovat na potíže s játry, slinivkou břišní nebo ledvinami;
- snížení počtu lymfocytů – snížení počtu bílých krvinek, které může způsobit snížení schopnosti boje proti infekcím;
- pocit na zvracení;
- zvýšení hladiny bílkovin v moči, které může mít za následek zpenění moči a může být známkou potíží s ledvinami;
- suchá kůže;
- svědivá červená kožní vyrážka;
- otok a hnis okolo nehtů, ztlustění nehtů nebo změna barvy nehtů;
- bronchitida (zánět průdušek), pneumonie (zánět plic);
- zánět spojivek.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- nepříjemné pocity nebo pocit cizího tělesa v očích;
- zarudnutí očí;
- změny očního bělma způsobující nejasné vidění;
- otok očního víčka / očních víček;
- červené bolestivé boule na kůži;
- zarudnutí, otok a bolest dlaní a/nebo plosek nohou;
- vřídky nebo puchýřky okolo vlasů nebo folikulů.

Pokud si povšimnete kterýchkoli z výše uvedených nežádoucích příznaků, kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aumseqa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička s tabletami má obsahovat vysoušedlo, které pomáhá udržet tablety suché. Pokud vysoušedlo chybí nebo pokud je hliníkové těsnění pod víčkem při prvním otevření lahvičky otevřené nebo zlomené, kontaktujte svého lékárníka, který Vám poradí, jak máte postupovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aumseqa obsahuje

- Léčivá látka je aumolertinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje aumolertinib-mesilát odpovídající 55 mg aumolertinibu.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza (E 460), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), laktóza, natrium-stearyl-fumarát (E 485), magnesium-stearát (E 572), polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek (E 553b) a žlutý oxid železitý (E 172) (viz bod 2).

Jak přípravek Aumseqa vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety mají průměr 7 mm, jsou kulaté, bikonvexní, žluté, s vyraženým označením „E1“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

Každá krabička obsahuje jednu plastovou lahvičku s 60 potahovanými tabletami a s vysoušedlem. Vysoušedlo nepolykejte. Neodstraňujte je z lahvičky.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Loerrach
Německo

Výrobce

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu> a na německých webových stránkách.