

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aumseqa 55 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Aumolertinibmesilat entsprechend 55 mg Aumolertinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 15,3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellgelbe, 7 mm große runde Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, mit der Prägung „E1“ auf einer Seite und einer glatten zweiten Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aumseqa wird als Monotherapie angewendet zur:

- Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Tumoren Deletionen im Exon 19 des EGFR oder Substitutionsmutationen im Exon 21 (L858R) aufweisen (für die Auswahl von Patienten anhand von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2).
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC (für die Auswahl von Patienten anhand von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Aumseqa muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsarzneimitteln hat.

Patientenauswahl

Der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben muss mit einem CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) für den entsprechenden Zweck bestimmt werden. Ist das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar, ist ein alternatives validiertes Testverfahren anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Aumseqa beträgt 110 mg (2 Tabletten zu 55 mg) einmal täglich.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Versäumte Dosis

Wenn eine Aumseqa-Dosis versäumt wurde, sollte sie noch an demselben Tag eingenommen werden, sobald sich der Patient daran erinnert. Wenn die nächste planmäßige Dosis jedoch innerhalb von 12 Stunden fällig ist, muss die vergessene Dosis ausgelassen werden. Der Patient darf nicht zwei Dosen gleichzeitig einnehmen, wenn er eine Dosis versäumt hat.

QTc-Intervallverlängerung

Vor Behandlungsbeginn muss ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt werden sowie mindestens einmal während der ersten 3 Wochen der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen nach klinischer Indikation. Anomalien des QTc-Intervalls müssen umgehend behandelt werden (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, die die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) beeinflussen können, sollte die Herzfunktion überwacht werden, mindestens durch eine LVEF-Beurteilung vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung mit Aumseqa (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Lässt sich die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Grapefruitsaft, Clarithromycin, Itraconazol oder Lopinavir) nicht vermeiden, sollte die Dosis von Aumseqa von 110 mg auf 55 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit kann es erforderlich sein, die Behandlung zu unterbrechen und/oder die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung permanent zu beenden.

Falls eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis von 110 mg (2 Tabletten) auf 55 mg (1 Tablette) einmal täglich reduziert werden.

Richtlinien zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von Aumseqa aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung	Alle Schweregrade	Aumseqa dauerhaft absetzen.
QTc-Intervallverlängerung	QTc-Intervallverlängerung > 480 bis ≤ 500 ms (Grad 2)	Aumseqa für bis zu 2 Wochen unterbrechen. Wenn sich das QTc-Intervall nicht auf ≤ 480 ms verkürzt, Aumseqa dauerhaft absetzen. Wenn sich das QTc-Intervall auf ≤ 480 ms oder auf 30 ms vom Ausgangswert verkürzt, die Behandlung mit 110 mg fortsetzen.

		Nach der Rückkehr zu einem Wert von ≤ 480 ms, die EKG-Werte mindestens 2 Wochen lang wöchentlich überwachen. Die Elektrolytwerte überwachen und gegebenenfalls ausgleichen. Auf Begleitmedikation prüfen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängert, und anpassen (siehe Abschnitt 4.5).
	QTc-Intervallverlängerung > 500 ms oder > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert (Grad 3)	Aumsega für bis zu 2 Wochen unterbrechen. Wenn sich das QTc-Intervall nicht auf ≤ 480 ms oder auf 30 ms vom Ausgangswert senkt, Aumsega dauerhaft absetzen. Wenn sich das QTc-Intervall auf ≤ 480 ms senkt: • beim ersten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 110 mg wieder aufnehmen. • beim zweiten Auftreten oder beim ersten Auftreten bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) die Behandlung mit einer Dosis von 55 mg wieder aufnehmen. Aumsega dauerhaft absetzen, wenn die Symptome/Anzeichen zu irgendeinem Zeitpunkt unter der reduzierten Dosis (55 mg) erneut auftreten. Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms, die EKG-Werte mindestens 2 Wochen lang wöchentlich überwachen. Die Elektrolytwerte überwachen und gegebenenfalls ausgleichen. Auf Begleitmedikation prüfen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängert, und anpassen (siehe Abschnitt 4.5).
	Verlängerung in Verbindung mit <i>Torsade de pointes</i> , polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen anderer schwerwiegender Arrhythmien	Aumsega dauerhaft absetzen.
Herzinsuffizienz	Asymptomatisch, absoluter Abfall der LVEF um > 10 % gegenüber dem	Aumsega für bis zu 2 Wochen unterbrechen. Wenn die LVEF auf den Ausgangswert zurückkehrt oder ≥ 50 % beträgt:

	Ausgangswert oder auf unter 50 %	• beim ersten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 110 mg wieder aufnehmen. • beim zweiten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 55 mg wieder aufnehmen. Aumsega dauerhaft absetzen, wenn die Symptome/Anzeichen zu irgendeinem Zeitpunkt unter der reduzierten Dosis (55 mg) erneut auftreten.
	Symptomatische Herzinsuffizienz	Aumsega dauerhaft absetzen.
Erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut / Rhabdomyolyse	Grad 3 mit muskulären Symptomen (z. B. Muskelempfindlichkeit, Muskelzuckungen oder Myalgie)	Aumsega für bis zu 2 Wochen unterbrechen. Wenn die muskulären Symptome abklingen und der CPK-Anstieg im Blut $\leq$ Grad 3 beträgt: • beim ersten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 110 mg wieder aufnehmen. • beim zweiten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 55 mg wieder aufnehmen. Aumsega dauerhaft absetzen, wenn die Symptome/Anzeichen zu irgendeinem Zeitpunkt unter der reduzierten Dosis (55 mg) erneut auftreten. Wenn die muskulären Symptome nicht abklingen und sich der CPK-Anstieg nicht auf $\leq$ Grad 2 verbessert, Aumsega dauerhaft absetzen.
	Grad 4 mit oder ohne muskuläre Symptome (z. B. Muskelempfindlichkeit, Muskelzuckungen oder Myalgie)	Aumsega für bis zu 2 Wochen unterbrechen. Wenn die muskulären Symptome abklingen und der CPK-Anstieg im Blut $\leq$ Grad 3 beträgt, beim ersten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 55 mg wieder aufnehmen. Aumsega dauerhaft absetzen, wenn die Symptome/Anzeichen zu irgendeinem Zeitpunkt unter dieser Dosis erneut auftreten. Wenn die muskulären Symptome nicht abklingen und der CPK-Anstieg bei $\geq$ Grad 3 bleibt, Aumsega dauerhaft absetzen.
Sonstige Nebenwirkungen	$\geq$ Grad 3	Aumsega für bis zu 2 Wochen unterbrechen. Wenn sich die Nebenwirkung auf $\leq$ Grad 2 zurückbildet:

		• beim ersten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 110 mg wieder aufnehmen • beim zweiten Auftreten die Behandlung mit einer Dosis von 55 mg wieder aufnehmen. Aumsega dauerhaft absetzen, wenn die Symptome/Anzeichen zu irgendeinem Zeitpunkt unter der reduzierten Dosis (55 mg) erneut auftreten. Wenn sich die Nebenwirkung nicht auf $\leq$ Grad 2 zurückbildet, Aumsega dauerhaft absetzen.
--	--	---

Grad = Schweregrad gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI); CPK = Kreatinphosphokinase; EKG = Elektrokardiogramm; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; QTc = korrigiertes QT-Intervall

Besondere Patientengruppen

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters, des Körpergewichts, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Raucherstatus des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Auf der Grundlage klinischer Studien ist bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A), mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Auf der Grundlage klinischer Studien und populationspharmakokinetischer (PK-) Analysen ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Aumolertinib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_C] < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Bei der Anwendung von Aumsega bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aumsega bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.

Zwei 55-mg-Tabletten sollten unzerkaut und unzerkleinert mit Wasser geschluckt werden.

Aumsega sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Es kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kongenitales Long-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Familiäre Vorbelastung mit plötzlichem Herztod oder polymorpher ventrikulärer Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4).

QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beurteilung des EGFR-Mutationsstatus

Bei der Erwägung des Einsatzes von Aumsepa als Behandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ist es notwendig, den EGFR-Mutationsstatus zu bestimmen. Ein validierter EGFR-Mutationstest sollte entweder mit aus einer Gewebeprobe gewonnener Tumor-DNA oder mit aus einer Plasmaprobe gewonnener zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) durchgeführt werden.

Die Feststellung eines positiven EGFR-Mutationsstatus mittels eines gewebebasierten oder plasmabasierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit Aumsepa an. Wenn ein plasmabasierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem gewebebasierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines plasmabasierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ausgibt. Nur Tests mit erwiesener Eignung dürfen für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus verwendet werden.

QTc-Intervallverlängerung

Bei Patienten, die mit Aumsepa behandelt wurden, trat eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit Aumsepa wurde ein Fall eines plötzlichen Herztods gemeldet. Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalien beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden, wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

Die Patienten müssen über das Risiko einer QT-Verlängerung, deren Anzeichen und Symptome (Palpitationen, Schwindelgefühl, Synkope oder sogar Herzstillstand) aufgeklärt und angewiesen werden, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, falls diese auftreten.

Vor Behandlungsbeginn muss ein EKG abgeleitet werden sowie mindestens einmal während der ersten 3 Wochen der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen nach klinischer Indikation. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) sollte vor Behandlungsbeginn weniger als 480 ms betragen. Bei Vorliegen einer abnormalen QT-Zeit sollten die behandelnden Ärzte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Aumsepa gründlich neu bewerten (siehe Abschnitt 4.3). Bei einer QTc-Intervallverlängerung zwischen 480 ms und 500 ms sollte die Einleitung einer Behandlung mit Aumsepa die Ausnahme bleiben und von einer engmaschigen Überwachung begleitet werden.

Bei Patienten, bei denen eine bestätigte QTc-Intervallverlängerung von > 480 ms auftritt, wird eine Unterbrechung der Behandlung und eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit verlängertem QTc-Intervall, die Symptome oder Anzeichen einer schweren Arrhythmie entwickeln, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Torsade de pointes* und ventrikuläre Tachykardie, sollen die Behandlung mit Aumsepa dauerhaft abbrechen und unverzüglich der Standardbehandlung zugeführt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, kann das Risiko einer QTc-Intervallverlängerung erhöhen und sollte während der Behandlung mit Aumsepa nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, ist Vorsicht geboten und sie sind engmaschig auf eine Verlängerung des QTc-Intervalls zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).

Patienten mit Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5), sollen regelmäßig einer EKG- und Elektrolytüberwachung unterzogen werden. Bei starkem Erbrechen und/oder Diarrhö muss eine Beurteilung der Serumelektrolytwerte, insbesondere der Hypokaliämie/Hypomagnesiämie, erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Herzinsuffizienz

Bei mit Aumsepa behandelten Patienten trat selten eine Herzinsuffizienz, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Ereignisse, auf (siehe Abschnitt 4.8). Voraussetzung für die Aufnahme in die klinischen Studien war eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von > 40 %.

Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die LVEF beeinflussen können, sollte die Herzfunktion überwacht werden, und zwar sollte vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Aumsepa, sofern klinisch indiziert, mindestens eine Bestimmung der LVEF erfolgen. Bei Patienten, die während der Behandlung eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickeln, ist eine Herzüberwachung einschließlich der LVEF-Bestimmung zu erwägen und die Behandlung mit Aumsepa dauerhaft abbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD)

ILD wurden bei Patienten unter der Behandlung mit Aumsepa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine ILD kann tödlich verlaufen oder lebensbedrohlich sein. Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD, einer medikamenteninduzierten ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit jeglichen Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit akuten Episoden und/oder Exazerbationen von pulmonalen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Husten oder Fieber) ohne erkennbare Ursache sollten während der Behandlung mit Aumsepa auf eine mögliche ILD untersucht werden. Während der Abklärung dieser Symptome ist die Behandlung zu unterbrechen. Wird eine ILD bestätigt, ist Aumsepa dauerhaft abzusetzen und eine geeignete Behandlung der ILD einzuleiten.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten, die mit Aumsepa behandelt wurden, wurden thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Hirninfarkt, berichtet; dies war auch bei Patienten, die Antithrombotika einnahmen, der Fall (siehe Abschnitt 4.8). Treten klinische Anzeichen und Symptome thromboembolischer Ereignisse auf oder besteht der Verdacht darauf, sollen die Patienten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden. Die Behandlung mit Aumsepa ist zu unterbrechen und der Patient zu stabilisieren, bevor die Therapie wieder aufgenommen wird.

Erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut und Risiko einer Rhabdomyolyse

In klinischen Studien wurde unter der empfohlenen Dosierung ein Anstieg der CPK-Werte im Blut beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In den meisten Fällen verlief der Anstieg der CPK-Werte asymptomatisch und führte nicht zum Abbruch der Behandlung. Es traten jedoch auch CPK-Erhöhungen des Grades 3 mit Muskelsymptomen sowie CPK-Erhöhungen des Grades 4 mit oder ohne Muskelsymptome auf, die auf eine Rhabdomyolyse hindeuten.

Die CPK-Werte im Blut sollten vor Beginn der Behandlung mit Aumsepa und anschließend regelmäßig während der Behandlung, je nach klinischer Indikation, bestimmt werden.

Patienten sind anzuweisen, jegliche unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche, Bewegungseinschränkungen der Arme oder Beine, dunkelbraun gefärbten Urin oder verminderte Urinausscheidung zu melden.

Die gleichzeitige Anwendung von Aumseqa mit Arzneimitteln, die die CPK-Werte im Blut erhöhen können, oder mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, da diese das Risiko eines Anstiegs der CPK-Werte im Blut und/oder von Muskelsymptomen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten einer Rhabdomyolyse ist die Behandlung mit Aumseqa zu unterbrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten, sofern klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Aumseqa mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Grapefruitsaft, Clarithromycin, Itraconazol oder Lopinavir) nicht vermeiden, soll die Dosis von Aumseqa von 110 mg auf 55 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Routinemäßige Überwachung

Nierenfunktion

Erhöhte CPK-Werte im Blut (siehe oben) können mit einer akuten Nierenfunktionsstörung einhergehen. Die Nierenfunktion sollte vor Beginn der Behandlung mit Aumseqa und während der Behandlung regelmäßig nach klinischer Indikation überwacht werden.

Leberfunktion

Unter der Behandlung mit Aumolertinib wurden Auffälligkeiten in Leberfunktionstests (einschließlich erhöhter Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST] und erhöhter Bilirubinwerte im Blut) beobachtet, selten auch arzneimittelbedingte Leberschäden (*drug-induced liver injury*, DILI). Die Leberfunktion sollte vor Beginn der Behandlung mit Aumseqa und während der Behandlung regelmäßig nach klinischer Indikation überwacht werden. Die Häufigkeit der Kontrolle kann entsprechend dem Schweregrad der Leberfunktionsstörungen oder Symptome angepasst werden.

Lactose

Aumseqa enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tagesdosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die die Aumolertinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Aumolertinib wird hauptsächlich über CYP3A4-Enzyme metabolisiert. In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (*drug-drug interaction*, DDI) führte die gleichzeitige Anwendung von Aumolertinib mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (Itraconazol) zu einer signifikanten Erhöhung der Aumolertinib-Exposition (Vergrößerung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve [AUC] um das 3,7-Fache). Die gleichzeitige Anwendung von Aumseqa mit moderaten (z. B. Verapamil, Fluconazol) oder starken (z. B. Grapefruitsaft, Clarithromycin, Itraconazol, Lopinavir) CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeiden, soll die Dosis von Aumseqa von 110 mg auf 55 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit BCRP- und P-gp-Inhibitoren

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist Aumolertinib ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Anwendung von Aumolertinib mit Arzneimitteln, die diese Transporterproteine hemmen, ist zu vermeiden, da dies zu erhöhten Aumolertinib-Plasmakonzentrationen führen kann. Ist die gleichzeitige Anwendung mit besagten Inhibitoren unvermeidbar, wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Wirkstoffe, die die Aumolertinib-Plasmakonzentration senken können

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren

In einer DDI-Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Aumolertinib mit einem starken CYP3A4-Induktor (Rifampicin) zu einer verringerten Aumolertinib-Exposition (AUC-Abnahme um ca. 90 %). Die gleichzeitige Anwendung von Aumolertinib mit moderaten (z. B. Bosentan, Efavirenz) oder starken (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin-Natrium, Johanniskraut) CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen.

Potenzielle Auswirkungen von Aumolertinib auf die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln

CYP3A-Substrate

In einer klinischen Studie verringerte Aumolertinib die Exposition gegenüber Midazolam (einem empfindlichen CYP3A-Substrat) um ca. 27 %. Aumolertinib gilt daher als schwacher CYP3A-Induktor und kann die Konzentrationen von Arzneimitteln, bei denen es sich um CYP3A-Substrate handelt, verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP3A-Substraten, bei denen bereits geringe Veränderungen der Exposition zu einem Wirkungsverlust führen können (z. B. einige hormonelle Kontrazeptiva, bestimmte Onkologika oder Antiinfektiva), oder mit CYP3A-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Tacrolimus, Ciclosporin, Sirolimus, Fentanyl), sollte vermieden werden. Ist eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich, ist das klinische Ansprechen zu überwachen und eine Dosisanpassung des CYP3A-Substrats gemäß seiner Fachinformation zu erwägen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteltransportern

In-vitro-Studien zufolge hemmt Aumolertinib das P-Glykoprotein (P-gp). In einer klinischen DDI-Studie erhöhte Aumolertinib die mittlere maximale *Steady-State*-Konzentration (C_{max}) von Fexofenadin (einem sensitiven P-gp-Substrat) um 86 % und die AUC um 67 %. Bei der Anwendung von Aumolertinib zusammen mit Arzneimitteln, die sensitive P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin), ist Vorsicht geboten. Diese Patienten sind während ihrer Behandlung mit Aumolertinib engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit aufgrund der erhöhten Exposition gegenüber den gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zu überwachen.

In-vitro-Studien zufolge hemmt Aumolertinib den Multidrug and Toxin Extrusion Transporter (MATE)1 sowie den organischen Kationentransporter (OCT)1. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen mit MATE1- und OCT1-Substraten durchgeführt. Daher ist der potenzielle *In-vivo*-Effekt einer gleichzeitigen Hemmung von MATE1 oder OCT1 durch Aumolertinib unbekannt. Vorsicht ist geboten, wenn Aumolertinib zusammen mit empfindlichen MATE1- oder OCT1-Substraten mit geringer therapeutischer Breite verabreicht wird.

Basierend auf einer *In-vitro*-Studie ist Aumolertinib ein BCRP-Inhibitor. Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen mit BCRP durchgeführt. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Aumolertinib mit empfindlichen BCRP-Substraten vermieden werden. Ist eine solche gleichzeitige Anwendung unvermeidbar, wird eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer erhöhten Exposition oder Nebenwirkungen des BCRP-Substrats empfohlen.

Einfluss magensäurehemmender Wirkstoffe auf Aumolertinib

Bei der gleichzeitigen Anwendung magensäurehemmender Mittel wie Famotidin oder Omeprazol sind keine klinisch relevanten Veränderungen der Aumolertinib-Exposition zu erwarten. Aumsega kann ohne Dosisanpassung zusammen mit magensäurehemmenden Mitteln verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Aumsega eine Schwangerschaft zu vermeiden. Die Patientinnen sollten während der Behandlung mit Aumsega und für 4 Wochen nach Behandlungsabschluss eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Aumsega kann die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel verringern (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, die gleichzeitige Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (z. B. Pille, Pflaster, Ring) zu vermeiden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, soll nahegelegt werden, während der gleichzeitigen Anwendung von Aumsega und für 4 Wochen nach Behandlungsende eine alternative Verhütungsmethode (z. B. eine nicht hormonelle Spirale) oder ein zusätzliches nicht hormonelles Kontrazeptivum (z. B. Kondome) zu verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aumolertinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Mechanistisch betrachtet bergen alle auf den EGFR abzielenden Arzneimittel das Potenzial, dem Fötus Schaden zuzufügen. Basierend auf seinem Wirkmechanismus und präklinischen Daten darf Aumsega während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Aumolertinib oder Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll daher während der Behandlung mit Aumsega und für 4 Wochen nach Beendigung der Aumsega-Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen Tieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Aumolertinib auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aumsega hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Aumsega wurde bei einigen Patienten Ermüdung und Schwindel gemeldet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollte nahegelegt werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit Aumsega behandelten Patienten waren Aspartataminotransferase (AST) erhöht (40,4 %), Hyponatriämie (37,2 %), Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (33 %), CPK-Werte im Blut erhöht (31,7 %), Leukozytenzahl erniedrigt (30,6 %), Thrombozytenzahl vermindert (29,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (23,3 %) und Ausschlag

(22,8 %). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung des Grades ≥ 3 war CPK-Werte im Blut erhöht (7,5 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren venöse Thromboembolien (4,2 %), Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (2,8 %) sowie Harnwegsinfektionen (1,1 %).

Bei 2,2 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch führte, war eine ILD, die bei 0,4 % der Patienten auftrat.

Bei 12,1 % bzw. 3,1 % der Patienten kam es aufgrund von Nebenwirkungen zu Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung oder Dosisreduktion führte, war CPK-Werte im Blut erhöht (bei 6,1 % bzw. 2,0 % der Patienten); eine Dosisunterbrechung aufgrund von ALT erhöht erfolgte bei 1,8 % der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Daten beziehen sich auf die Exposition gegenüber Aumseqa bei Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC. 545 Patienten erhielten Aumseqa in der empfohlenen Dosis von einmal täglich 110 mg in den folgenden 2 multizentrischen Zulassungsstudien: in einer Phase-III-Studie als Erstlinientherapie (HS-10296-03-01, AENEAS) und in einer Phase-I/II-Studie mit vorbehandelten Patienten (HS-10296-12-01, APOLLO) (siehe Abschnitt 5.1).

Die berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse, MedDRA-Begriff und Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden.

Die folgenden Definitionen gelten für die im Folgenden verwendeten Häufigkeitsangaben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres abnehmenden Schweregrads aufgeführt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei Patienten unter der Behandlung mit Aumseqa berichtet wurden

Systemorganklasse	Preferred Term von MedDRA	Nebenwirkungen	
		Häufigkeit aller Grade	Häufigkeit ab Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	Gelegentlich
	Harnwegsinfektionen ^b	Sehr häufig	Gelegentlich
	Infektion der unteren Atemwege und der Lunge ^c	Häufig	Häufig
	Konjunktivitis ^d	Häufig	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie ^{*e}	Sehr häufig	Häufig
	Hypokaliämie ^{*f}	Sehr häufig	Häufig
	Verminderter Appetit	Häufig	Gelegentlich
	Hyperurikämie	Häufig	-
Augenerkrankungen	Trockenes Auge ^g	Häufig	-
	Verschwommenes Sehen ^h	Häufig	-
	Augenbeschwerden ⁱ	Gelegentlich	-

Systemorganklasse	Preferred Term von MedDRA	Nebenwirkungen	
		Häufigkeit aller Grade	Häufigkeit ab Grad ≥ 3
	Okuläre Hyperämie ^l	Gelegentlich	-
	Abnorme Empfindung im Auge ^k	Gelegentlich	-
	Hornhautveränderungen ^l	Gelegentlich	-
	Augenlidödem ^m	Gelegentlich	-
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz ⁿ	Gelegentlich	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^o	Häufig	Häufig
	Venöse Thromboembolie ^p	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^q	Sehr häufig	-
	Interstitielle Lungenerkrankung ^r	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	Gelegentlich
	Mundulzeration ^s	Sehr häufig	-
	Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^t	Sehr häufig	Gelegentlich
	Pruritus	Sehr häufig	-
	Paronychie	Häufig	-
	Trockene Haut	Häufig	-
	Dermatitis ^u	Häufig	-
	Erythem ^v	Gelegentlich	-
	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	Gelegentlich	-
	Follikulitis	Gelegentlich	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Sehr häufig	Häufig
	Rhabdomyolyse	Häufig	Häufig
	Schmerz in den Extremitäten	Häufig	Gelegentlich
	Myalgie	Häufig	-
	Muskelschwäche	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht*	Sehr häufig	Gelegentlich
	Proteinurie	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen	Aspartataminotransferase (AST) erhöht*	Sehr häufig	Häufig
	Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen ^{*w}	Sehr häufig	Häufig
	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht*	Sehr häufig	Häufig
	Thrombozytenzahl vermindert ^{*x}	Sehr häufig	Häufig
	Bilirubin im Blut erhöht ^{*y}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Elektrokardiogramm QT verlängert	Häufig	Gelegentlich
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Häufig	-
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	Gelegentlich
	Lymphozytenzahl erniedrigt	Häufig	Häufig

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde anhand der CTCAE-Kriterien beurteilt, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mäßig, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod definiert wurden.

- ^a Umfasst: akute Sinusitis, Laryngopharyngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Mandelentzündung und Infektionen der oberen Atemwege.
- ^b Umfasst: Zystitis, akute Pyelonephritis, Urethritis und Harnwegsinfektion.
- ^c Umfasst: atypische Lungenentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung und eitriger Auswurf.
- ^d Umfasst: Bindehautentzündung und allergische Bindehautentzündung.
- ^e Umfasst: Natrium im Blut erniedrigt, Hyponatriämie*.
- ^f Umfasst: Kalium im Blut erniedrigt, Hypokaliämie*.
- ^g Umfasst: trockene Augen und Xerophthalmie.
- ^h Umfasst: Sehverschlechterung und verschwommenes Sehen.
- ⁱ Umfasst: Augenschmerz und Augenbeschwerden.
- ^j Umfasst: okuläre Hyperämie, Bindehautblutung und Augenblutung.
- ^k Umfasst: anomale Sinnesempfindung des Auges und Fremdkörpergefühl im Auge.
- ^l Umfasst: Hornhautablösung und Hornhauttrübung.
- ^m Umfasst: Augenlidödem und Schwellung des Augenlids.
- ⁿ Umfasst: Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, verminderte Ejektionsfraktion und Lungenödem.
- ^o Umfasst: Blutdruck erhöht, Hypertonie.
- ^p Umfasst: tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Venenthrombose einer Extremität, Hirninfarkt und Hirnthrombose.
- ^q Umfasst: Husten, produktiver Husten und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
- ^r Umfasst: Bronchiolitis, interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis.
- ^s Umfasst: Aphthen, Mundtrockenheit, Glossodynie, Mundgeschwüre, Mundschmerzen, Stomatitis und Zungengeschwüre.
- ^t Umfasst: Medikamentenausschlag, Papel, Makula, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, pustulöser Ausschlag und Urtikaria.
- ^u Umfasst: Dermatitis und akneiforme Dermatitis.
- ^v Umfasst: Erythem und Erythema nodosum.
- ^w Umfasst: Neutropenie, verringerte Neutrophilenzahl und verringerte Leukozytenzahl*.
- ^x Umfasst: Thrombozytenzahl erniedrigt* und Thrombozytopenie.
- ^y Umfasst: Bilirubinwert im Blut erhöht und Hyperbilirubinämie.
- * Zeigt Häufigkeit von Laborbefunden, nicht die der Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD)

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 16 Patienten (2,9 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, eine ILD berichtet. Ein tödlicher Fall einer ILD wurde berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ILD betrug 124 Tage (Spanne: 2-932 Tage). Die mediane Zeit bis zur Abheilung der ILD betrug 41 Tage (Spanne: 14-702 Tage). Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Herzinsuffizienz

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 4 Patienten (0,7 %) eine Herzinsuffizienz berichtet. Bei zwei Patienten (0,4 %) wurde eine Herzinsuffizienz Grad ≥ 3 gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Herzinsuffizienz jeglichen Grades betrug 249 Tage (Spanne: 84-381 Tage), die mediane Zeit bis zur Abheilung lag bei 35 Tagen (Spanne: 22-160 Tage). Ein Patient mit Herzinsuffizienz verstarb an einem Lungenödem und einer oberen gastrointestinalen Blutung. Bei vier Patienten (0,7 %) sank die LVEF um ≥ 10 % auf einen absoluten Wert < 50 %. Bei 19 Patienten (3,5 %) sank die LVEF um ≥ 15 %, die absolute LVEF blieb jedoch bei diesen Patienten bei ≥ 50 %. Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

QTc-Verlängerung

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 51 Patienten (9,4 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, eine QT-Verlängerung berichtet. Bei 4 Patienten (0,7 %) waren die Ereignisse von Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer QT-Verlängerung jeglichen Grades betrug 22 Tage (Spanne: 1-839 Tage) und die mediane Zeit bis zur Normalisierung lag bei 100 Tagen (Spanne: 1-1 068 Tage). Bei sieben Patienten (1,3 %) traten symptomatische Ereignisse auf, davon 4 (0,7 %) mit einem Schweregrad ≥ 3 . Zu den berichteten symptomatischen Ereignissen zählten Herzstillstand, Herz-Kreislauf-Stillstand, plötzlicher Herztod, Synkope (n = 2) und ventrikuläre Arrhythmie (n = 2). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Synkope bzw. einer ventrikulären Arrhythmie betrug 204 bzw. 252 Tage. Zwei Patienten mit QT-Verlängerung verstarben: 1 Patient an plötzlichem Herztod und 1 Patient an Herz-Kreislauf-Stillstand. 5 Patienten (0,9 %) wiesen ein maximales absolutes QTcF-Intervall von > 500 ms auf, und bei 23 Patienten (4,2 %) betrug die maximale Veränderung des

QTc-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert > 60 ms. Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Diarrhö

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 72 Patienten (13,2 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, Diarrhö berichtet. Bei 4 Patienten (0,7 %) waren die Ereignisse von Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Diarrhö jeglichen Grades betrug 27 Tage (Spanne: 1-1 046 Tage) und die mediane Zeit bis zur Abheilung lag bei 13 Tagen (Spanne: 1-846 Tage). Bei drei Patienten (0,6 %) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) von Diarrhö auf. Ein Patient berichtete über eine Kaliumstörung. Sechs Patienten berichteten über eine Hypokaliämie Grad 3. Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitt 4.2.

Erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut und Rhabdomyolyse

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 173 Patienten (31,7 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, erhöhte CPK-Werte im Blut berichtet. Bei 41 Patienten (7,5 %) waren die Ereignisse von Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten erhöhter CPK-Werte im Blut jeglichen Grades betrug 64 Tage (Spanne: 1-926 Tage) und die mediane Zeit bis zur Normalisierung lag bei 215 Tagen (4-1 156 Tage). Erhöhte CPK-Werte im Blut führten bei 1 Patienten (0,2 %) zum Abbruch der Behandlung. Ereignisse von erhöhten CPK-Werten im Blut wurden als Rhabdomyolyse gewertet, wenn sie dem Grad 3 mit muskulären Symptomen oder dem Grad 4 mit oder ohne muskulären Symptomen entsprachen. Insgesamt wurde bei 14 Patienten (2,6 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, eine Rhabdomyolyse beobachtet. Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 204 Patienten (37,4 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, eine Leberfunktionsstörung berichtet. Bei 20 Patienten (3,7 %) waren die Ereignisse von Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Leberfunktionsstörungen jeglichen Grades betrug 44 Tage (Spanne: 1-841 Tage) und die mediane Zeit bis zur Abheilung lag bei 62 Tagen (2-1 036 Tage). Erhöhte AST- und ALT-Werte wurden bei 118 (21,7 %) bzw. 110 (20,2 %) Patienten festgestellt. Dreizehn Patienten (2,4 %) berichteten über einen Anstieg der AST auf Grad ≥ 3 und 5 Patienten (0,9 %) über einen Anstieg der ALT auf Grad ≥ 3 . Bei einem Patienten (0,2 %) trat eine arzneimittelbedingte Leberschädigung des Grades ≥ 3 auf mit einer Zeit bis zum Auftreten von 8 Tagen und einer Zeit bis zum Abklingen von 6 Tagen. Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Venöse Thromboembolie (VTE)

In klinischen Studien (N = 545) wurde bei 39 Patienten (7,2 %), die mit 110 mg Aumsepa behandelt wurden, eine VTE (einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Venenthrombose einer Extremität) berichtet. Bei 17 Patienten (3,1 %) waren die Ereignisse von Grad ≥ 3 . Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer VTE jeglichen Grades betrug 229 Tage (Spanne: 8-1 087 Tage) und die mediane Zeit bis zur Abheilung lag bei 142 Tagen (7-830 Tage). Bei 21 Patienten (3,9 %) wurde eine Lungenembolie berichtet, wobei 15 Fälle (2,8 %) einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Bei 16 Patienten (2,9 %) wurde eine Venenthrombose einer Extremität berichtet, wobei 2 Fälle (0,4 %) einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Bei 9 Patienten (1,7 %) wurde eine tiefe Venenthrombose berichtet, wobei 1 Fall (0,2 %) einen Grad ≥ 3 aufwies. Darüber hinaus wurden ein Hirninfarkt und eine Hirnthrombose bei jeweils 4 (0,7 %) bzw. 1 (0,2 %) Patienten berichtet, wobei 3 Fälle (0,6 %) einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Für spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrung mit versehentlichen Überdosierungen von Aumsepa beim Menschen sind begrenzt. Die höchste untersuchte Dosis betrug 260 mg einmal täglich. Die potenzielle Toxizität von Aumsepa bei Dosen von 260 mg und darüber ist unbekannt. Die bei einer Dosis von 260 mg beobachteten Nebenwirkungen waren hauptsächlich Übelkeit und Anämie.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Aumsepa. Im Falle einer Überdosierung oder eines Verdachts auf eine Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht, die Behandlung mit Aumsepa unterbrochen und eine symptomatische Therapie nach klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EB11.

Wirkmechanismus

Aumolertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit niedrigem Molekulargewicht, der gegen EGFR gerichtet ist und eine hemmende Wirkung gegen EGFR-TKI-sensibilisierende Mutationen (EGFR-Exon-19-Deletion [Ex19Del] bzw. EGFR L858R) sowie gegen die EGFR-TKI-Resistenzmutation (EGFR T790M) besitzt. Der wichtigste aktive Metabolit von Aumolertinib, HAS-719, zeigte ein ähnliches Aktivitätsprofil wie Aumolertinib.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antiproliferative Aktivität

In-vitro-Studien zeigten, dass Aumolertinib die Proliferation von EGFR-T790M-mutierten Krebszelllinien, darunter NCI-H1975 (T790M/L858R) und PC9-GR (T790M/Del19), mit IC50-Werten von 3,3 nM bzw. 2,7 nM stark hemmte. Auch die Proliferation von EGFR-aktivierenden mutierten Krebszelllinien, darunter HCC827 (EGFR Del19) und PC9 (EGFR Del19), wurde durch Aumolertinib mit IC50-Werten von 3,3 nM bzw. 4,1 nM stark gehemmt. Die Proliferation der EGFR-Wildtyp-Krebszelllinie A431 wurde mit einem IC50-Wert: von 596,6 nM durch Aumolertinib hingegen nur schwach gehemmt.

In vivo führte Aumolertinib in Xenograft-Mausmodellen mit EGFR-T790M/L858R- und EGFR-aktivierenden Mutationen zu einer Verkleinerung der Tumoren. Im Gegensatz dazu zeigte Aumolertinib im A431-Xenograft-Modell mit Wildtyp-EGFR nur eine minimale Hemmung des Tumorwachstums.

Auswirkungen auf die QTc-Intervalldauer

Das Potenzial von Aumsepa zur Verlängerung des QTc-Intervalls wurde an 49 mit Aumsepa behandelten Patienten untersucht. Es wurden serielle EKG-Untersuchungen vor Behandlungsbeginn, nach einer Einzeldosis und im *Steady State* aufgezeichnet, um die Wirkung von Aumsepa auf das QTc-Intervall zu beurteilen. Eine Konzentrations-QT-Analyse sagte eine QTc-Intervallverlängerung von 9,06 ms mit einer Obergrenze von 11,01 ms bei einer Dosis von 110 mg voraus (90%-Konfidenzintervall [KI]).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zuvor unbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutationen in der Phase-III-Studie (HS-10296-03-01, AENEAS)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Aumsega zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-TKI-sensibilisierenden Mutationen, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie (AENEAS) in China untersucht. Tumorgewebe- oder Blutproben¹ mussten eine der beiden häufigen EGFR-Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer EGFR-TKI-Sensitivität assoziiert sind (Ex19Del und/oder L858R).

Insgesamt wurden 429 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Aumsega (110 mg einmal täglich, n = 214) oder Gefitinib (250 mg einmal täglich, n = 215). Jeder Behandlungszyklus dauerte 21 Tage ohne Unterbrechung (d. h. kontinuierliche Dosisgabe). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach EGFR-Mutationen (Ex19Del oder L858R) und dem Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja oder nein). Die Patienten setzten die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einem inakzeptablen Gesundheitsrisiko oder bis zum freiwilligen Abbruch fort. Patienten, die Gefitinib erhielten, war es erlaubt, nach einsetzender Krankheitsprogression auf die unverblindete Behandlung mit Aumsega umgestellt zu werden, sofern die Tumorgewebeproben positiv auf die T790M-Mutation getestet wurden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt vom Prüfarzt. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR).

Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale der Gesamtpopulation der AENEAS-Studie waren: medianes Alter (59,3 Jahre), ≥ 65 Jahre (31,5 %), weiblich (62,7 %), Raucher (nie) (69,9 %), asiatische Herkunft (100 %), Tumorstadium IIIB (6,8 %), Tumorstadium IV (93,2 %), Tumortyp: Adenokarzinom (98,1 %), Eastern-Cooperative-Oncology-Group (ECOG)-Performance-Status (PS) 1 (74,8 %), ZNS-Metastasen (26,8 %). Von den eingeschlossenen Patienten wiesen 65,5 % die Ex19DEL-Mutation und 34,5 % die L858R-Mutation auf. Insgesamt waren die demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

In der Primäranalyse (Datenstichtag: 15. Januar 2021) zeigte Aumsega im Vergleich zu Gefitinib eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des vom Prüfarzt beurteilten PFS (Median: 19,1 Monate bzw. 9,7 Monate; Hazard Ratio (HR) = 0,46; 95%-KI: 0,36-0,59; $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt der Primäranalyse betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 20,5 Monate in der Aumsega-Gruppe und 20,7 Monate in der Gefitinib-Gruppe.

Eine aktualisierte Analyse mit dem Datenstichtag: 6. August 2021 bestätigte die Ergebnisse der Primäranalyse. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 26,2 Monate in der Aumolertinib Gruppe und 26,3 Monate in der Gefitinib-Gruppe.

Tabelle 3 enthält aktualisierte Daten für die vom Prüfarzt beurteilten PFS, ORR und DoR.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der AENEAS-Studie durch Beurteilung der Prüfarzte

Wirksamkeitsparameter	Aumsega	Gefitinib
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Medianes PFS in Monaten (95%-KI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)

¹ Der cobas® EGFR Mutation Test v2 wurde zur Identifizierung von Mutationen in den Exons 18, 19, 20 und 21 des EGFR-Gens in Gewebe- und Plasmaproben eingesetzt. Der Echtzeit-Polymerasekettenreaktionstest (PCR) dient als Begleitdiagnostikum zur Auswahl von NSCLC-Patienten für die Behandlung mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Wirksamkeitsparameter	Aumsega	Gefitinib
HR (95-%-KI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektive Ansprechrate [‡]		
ORR, % (95-%-KI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Vollständige Remission (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Partielle Remission (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Dauer des Ansprechens [‡]		
Mediane DoR in Monaten (95-%-KI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

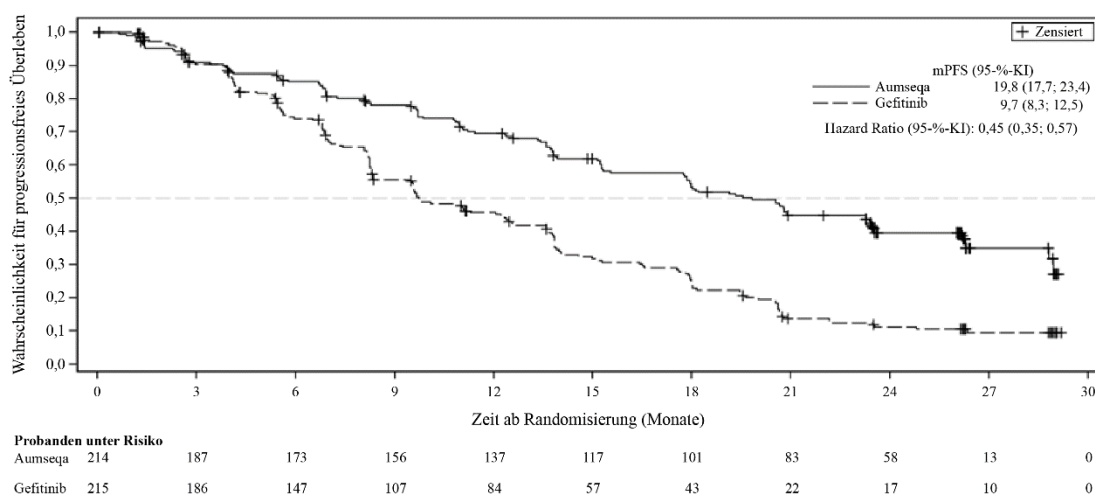
Hinweis: [1] Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.

KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio

[‡]Die Daten für ORR und DoR basieren auf unbestätigtem Ansprechen.

Abbildung 1 zeigt eine Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten PFS in der AENEAS-Studie.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzungen des vom Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens (PFS) in der AENEAS-Studie*§



*Full-Analysis-Set (FAS)

§. Stichtag für die Datenerfassung (DCO) ist der 6. August 2021.

In einer nachfolgenden Analyse mit dem Datenstichtag 30. September 2022 waren insgesamt 109 Teilnehmer (50,9 %) im Aumolertinib-Behandlungsarm und 126 Teilnehmer (58,6 %) im Gefitinib-Behandlungsarm verstorben. Das mediane OS zum aktualisierten Datenstichtag betrug 39,16 Monate im Aumolertinib-Arm und 31,15 Monate im Gefitinib-Arm.

ZNS-Analyse (post-hoc)

Von 429 Patienten wiesen 106 (51 im Aumsega-Arm und 55 im Gefitinib-Arm) zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf, die vom unabhängigen Gutachtergremium (IRC) bestätigt wurden. In dieser Patientengruppe – mit Ausnahme von 7 Teilnehmern, die innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung eine Strahlentherapie erhielten – betrug die ORR 60,4 % (95%-KI: 45,3; 74,2) für Aumsega gegenüber 47,1 % (95%-KI: 32,9; 61,5) für Gefitinib.

Zuvor behandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutationen in der Phase-I/II-Studie HS-10296-12-01 (APOLLO)

In der Studie HS-10296-12-01 (APOLLO), einer offenen, einarmigen Studie (Teil 3: Dosiserweiterung), wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Aumsega in der empfohlenen Dosis von 110 mg einmal täglich bei Patienten mit der T790M-Mutation untersucht. Voraussetzung für die Studienteilnahme war der Nachweis der T790M-Mutation mittels zentraler Laboruntersuchung anhand

einer Biopsieprobe, die nach Krankheitsprogression unter der letzten EGFR-TKI-Therapie entnommen worden war. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die ORR, beurteilt durch ICR.

Die Patienten (n = 244) waren zwischen 27 und 87 Jahre alt (Median 61,0 Jahre; 37,3 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt); sie erhielten einmal täglich Aumseqa. Davon waren 142 (58,2 %) weiblich und 102 (41,8 %) männlich; 178 (73,0 %) hatten niemals geraucht; 4 (1,6 %) waren aktive Raucher und 62 (25,4 %) hatten mit dem Rauchen aufgehört. Alle Tumoren der Patienten wiesen die T790M-Mutation auf, darunter waren 155 Patienten (63,5 %) mit einer Exon-19-Deletion, 85 Patienten (34,8 %) mit einer L858R-Mutation und 4 Patienten (1,6 %) mit anderen EGFR-Mutationen. 85 Patienten (34,8 %) hatten einen ECOG-PS-Score von 0 und 159 (65,2 %) hatten einen Score von 1. 90 Patienten (36,9 %) wiesen Hirnmetastasen auf.

Die vom IRC ermittelte ORR betrug in der Primäranalyse 65,6 % (95-%-KI: 59,2; 71,5). Nach einer zusätzlichen Langzeitnachebeobachtung von 31 Monaten nach der Primäranalyse lag die vom IRC ermittelte ORR bei 68,9 % (95-%-KI: 62,6; 74,6). Langzeitanalysen ergaben eine mediane DoR von 15,1 Monaten (95-%-KI: 12,9; 16,6) laut IRC.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Aumseqa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Patienten mit Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wurde Aumolertinib schnell resorbiert, und die mediane maximale Plasmakonzentration war nach einmaliger und wiederholter Gabe 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die mediane maximale Plasmakonzentration des primären aktiven Metaboliten HAS-719 wurde nach wiederholter Gabe 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die Expositionen (AUC) und die $C_{\max}$ von Aumolertinib und HAS-719 stiegen im Dosisbereich von 55 bis 220 mg geringfügig unterproportional an. Die *Steady-State*-Konzentrationen von Aumolertinib wurden nach 8 Tagen erreicht, mit einer etwa 1,8-fachen Akkumulation der AUC nach einmal täglicher Gabe. Die *Steady-State*-Konzentrationen von HAS-719 wurden nach 15 Tagen erreicht, mit einer etwa 4,6-fachen Akkumulation der AUC nach einmal täglicher Gabe von Aumolertinib.

Die PK-Parameter nach Mehrfachdosierung von Aumolertinib und HAS-719 sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: PK-Parameter von Aumolertinib und HAS-719 nach oraler Mehrfachgabe von 110 mg Aumolertinib bei Erwachsenen mit NSCLC

Parameter*	Aumolertinib Mittelwert (% CV) (N = 237)	HAS-719 Mittelwert (% CV) (N = 237)
$C_{\max}$ (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC_{τ} (ng×h/ml)	6602 (53)	2468 (36)
$C_{\min}$ (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

* Basierend auf der nicht kompartmentellen Analyse aus Teil 3 (Dosisverlängerungsphase) der Phase-I/II-Studie
 AUC_{τ} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Zeitpunkt null bis zum Ende des Dosierungsintervalls,
 $C_{\max}$ = maximale Konzentration, $C_{\min}$ = niedrigste Konzentration, CV = Variationskoeffizient

Einfluss von Nahrungsmitteln

Laut einer klinischen PK-Studie beeinflusst Nahrung die Bioverfügbarkeit von Aumolertinib nicht in klinisch relevantem Ausmaß (die AUC stieg um 20 % [90%-KI: 10; 30], $C_{\max}$ blieb unverändert).

Verteilung

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben bei Patienten mit NSCLC im *Steady State* ein scheinbares Verteilungsvolumen von 875 l für Aumolertinib. Die Plasmaproteinbindung von Aumolertinib und HAS-719 ist *in vitro* hoch ($\geq 99,5\%$). Aumolertinib bindet *in vitro* bei klinisch relevanten Konzentrationen konzentrationsunabhängig sowohl an Albumin als auch an saures α -1-Glykoprotein. Das Blut/Plasma-Verhältnis von Aumolertinib beim Menschen lag bei < 1 , was auf eine geringe Verteilung in die Erythrozyten hindeutet.

Biotransformation

Aumolertinib wird primär durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert, zu geringeren Anteilen durch CYP3A5, CYP1A2 und CYP2A6. HAS-719 ist ein aktiver, zirkulierender Hauptmetabolit, der durch N-Demethylierung gebildet wird.

Elimination

Nach einmaliger oraler Gabe einer 110-mg-Dosis Aumolertinib an Menschen wurden ca. 85 % der Dosis über die Fäzes als Aumolertinib und seine Metaboliten ausgeschieden, während ca. 5 % über den Urin eliminiert wurden. Die mittleren terminalen Halbwertszeiten von Aumolertinib und HAS-719 lagen bei ca. 31 bzw. 55 Stunden.

Weitere Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI)

Wechselwirkungen mit Transporterproteinen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Aumolertinib kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 und MATE2-K ist.

Basierend auf den Erkenntnissen aus *In-vitro*-Studien hemmt Aumolertinib nicht OATP1B3, OAT3, MATE2-K oder die Gallensalzexportpumpe (BSEP). *In-vitro* ist Aumolertinib ein schwacher Inhibitor des organischen Anionentransport-Polypeptids (OATP)1B1, des organischen Anionentransporters (OAT)1 sowie von OCT2. Angesichts der $C_{\max}$ von Aumolertinib nach einer einmal täglichen Dosis von 110 mg sind klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Aumolertinib und den Substraten OATP1B1, OAT1 und OCT2 nicht zu erwarten.

Basierend auf *In-vitro*-Studien ist Aumolertinib ein Substrat von P-gp und den Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP).

Laut *In-vitro*-Studien ist Aumolertinib ein Inhibitor von BCRP; Wechselwirkungen zwischen Aumolertinib und BCRP-Substraten werden jedoch aufgrund einer physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK-) Analyse als klinisch nicht relevant eingeschätzt.

Wechselwirkungen mit arzneimittelmetabolisierenden Enzymen

In *In-vitro*-Studien hemmte Aumolertinib die wichtigsten humanen Cytochrom-P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 [2 Substrate]) nicht.

In vitro induzierte Aumolertinib die CYP1A2-Expression; dieser Effekt wird jedoch als klinisch nicht relevant eingeschätzt. *In vitro* induzierte Aumolertinib die CYP3A4-Expression und stellte sich als zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A heraus. In einer klinischen Studie verringerte Aumolertinib die Exposition gegenüber Midazolam (einem empfindlichen CYP3A-Substrat) um etwa 27 % und wird daher als schwacher Induktor von CYP3A betrachtet (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro hemmt Aumolertinib UGT1A1 und UGT2B7. Angesichts der *Steady-State*- $C_{\max}$ -Konzentrationen nach einer täglichen Dosis von 110 mg ist dies klinisch wahrscheinlich nicht

relevant. Wechselwirkungen im Darm können nicht ausgeschlossen werden, ihre klinische Bedeutung ist jedoch unbekannt.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch relevanten Zusammenhänge zwischen der *Steady-State*-Exposition (AUC_{ss}) und dem Alter (27-89 Jahre), dem Geschlecht (60 % weiblich), der ethnischen Zugehörigkeit oder dem Körpergewicht (37-106 kg) der Patienten festgestellt.

Die Mehrheit der gesunden Probanden und Studienteilnehmer in bisherigen Studien gehörte der ethnischen Gruppe der Han-Chinesen an. Daten einer PK-Überbrückungsstudie mit Einzeldosis an gesunden Probanden zeigten jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede in der Aumolertinib-PK zwischen chinesischen Probanden und Probanden anderer ethnischer Herkunft (einschließlich kaukasischer, afrikanischer/afroamerikanischer und hispanischer/lateinamerikanischer Herkunft). Eine weitere *Steady-State*-PK-Studie an einem europäischen Patienten mit NSCLC ergab ebenfalls keine klinisch relevanten PK-Unterschiede von Aumolertinib und seinem Metaboliten HAS-719 zwischen chinesischen und nichtchinesischen (kaukasischen) Patienten.

Leberfunktionsstörung

Die hepatische Verstoffwechselung ist der Hauptweg der Aumolertinib-Clearance, wobei CYP3A4 das wichtigste Enzym für die Biotransformation von Aumolertinib ist. In klinischen Studien waren C_{max} und AUC bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung um bis zu 54 % bzw. 31 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung um etwa 64 % bzw. 50 % gegenüber gesunden Kontrollpersonen reduziert. Allerdings wurden bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A), mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung keine klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber ungebundenem Aumolertinib beobachtet.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse konnte kein Einfluss der Leberfunktion (beurteilt anhand der Leberfunktionsmarker AST, ALT, Albumin und Gesamtbilirubin sowie der Kategorisierung der Leberfunktionsstörung durch der National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) auf die Aumolertinib-Exposition festgestellt werden.

Nierenfunktionsstörung

Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die renale Clearance von Aumolertinib vernachlässigbar ist. Daher ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Aumolertinib durch eine eingeschränkte Nierenfunktion verändert wird.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Expositionen gegenüber Aumolertinib und HAS-719 bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/min), bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($30 \leq CL_{cr} \leq 60$ ml/min) und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min) vergleichbar. Aumolertinib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{cr} < 30$ ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Ergebnisse aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten und/oder Hunden umfassten Effekte an Haut, Gastrointestinaltrakt, Mund, Augen, männlicher Milchdrüse, Leber und Lunge, die mit der Pharmakologie der EGFR-Inhibition übereinstimmten. Die beobachteten Ergebnisse lieferten keine Sicherheitsspannen in Bezug auf die klinisch relevante Exposition. Zielorgantoxizitäten unter verträglichen Dosen bildeten sich im Allgemeinen während oder am Ende der Erholungsphase der chronischen Toxizität vollständig oder teilweise zurück.

Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Aumolertinib und sein Metabolit (HAS-719) den h-ERG-Kanal hemmen, und Effekte hinsichtlich einer QTc-Verlängerung können nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Aumolertinib durchgeführt. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Aumolertinib voraussichtlich nicht phototoxisch ist.

Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie an Ratten, in der die Behandlung vor der Implantation eingeleitet wurde, wurden unter einer Dosis von 100 mg/kg eine verringerte mittlere Anzahl an Gelbkörpern, Implantationsstellen und lebenden Föten sowie ein Anstieg der postimplantativen Verluste beobachtet. Es wurden keine behandlungsbedingten Veränderungen der Spermienparameter festgestellt. Unter Berücksichtigung einiger veröffentlichter Daten, die über Subfertilität bei Mäusen ohne EGFR-Expression berichten, könnte die weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Aumolertinib beeinträchtigt werden. Das Expositions-niveau unter einer Dosis von 30 mg/kg, die keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten zeigte, ist vergleichbar mit der Exposition, die bei Patienten mit der maximal empfohlenen Dosis erreicht wird.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten wurden unter Dosen von bis zu 100 mg/kg (entsprechend der 3,4-fachen klinischen Exposition bei der maximal empfohlenen Humandosis) keine Aumolertinib-bedingten Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen erhielten die Tiere Dosen von 5 bis 30 mg/kg/Tag, was Expositionswerten entsprach, die unterhalb (0,1- bis 0,6-fach) derjenigen lagen, die bei Patienten mit der maximal empfohlenen Dosis erreicht wurden. Bei allen Dosisstufen wurde maternale Toxizität beobachtet. Insbesondere traten maternale Todesfälle und Spontanaborte bei ≥ 15 mg/kg und Frühgeburten bei 30 mg/kg auf. Fötale Letalität wurde bei allen Dosisstufen festgestellt, wobei die Anzahl lebender Föten bei 30 mg/kg abnahm. Die Untersuchung der Föten zeigte behandlungsbedingte Auswirkungen auf die Entwicklung des fetalen Sternums (verringerte Ossifikationsrate bei allen Dosen und verringerte Anzahl der Knochen bei ≥ 15 mg/kg) sowie eine Zunahme von Anomalien der Arterienverzweigung (bei allen Dosen).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Lactose
Natriumstearyl-fumarat (Ph.Eur.) (E 485)
Magnesiumstearat (E 572)

Filmüberzug

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten, wärmeinduktionsversiegelten Aluminiumverschluss, einem Silicagel-Trockenmittelbehälter im Inneren und einer weißen Schutzkappe aus Polypropylen (PP).

Jede Flasche enthält 60 Filmtabletten.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/2006/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aumseqa 55 mg Filmtabletten
Aumolertinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Aumolertinibmesilat entsprechend 55 mg Aumolertinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken oder aus der Flasche entnehmen.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/2006/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Aumsepa 55 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aumseqa 55 mg Filmtabletten
Aumolertinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Aumolertinibmesilat entsprechend 55 mg Aumolertinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Lörrach, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/2006/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Aumseqa 55 mg Filmtabletten Aumolertinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittel beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aumseqa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aumseqa beachten?
3. Wie ist Aumseqa einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aumseqa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aumseqa und wofür wird es angewendet?

Aumseqa enthält den Wirkstoff Aumolertinib, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Proteinkinase-Inhibitoren bezeichnet werden und zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Aumseqa wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eingesetzt, die bestimmte Veränderungen (Mutationen) in dem Gen aufweisen, das für den EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) kodiert.

Aumseqa wird angewendet, wenn Ihr Krebs lokal fortgeschritten ist oder sich auf andere Körperteile ausgebreitet hat. Es kann angewendet werden:

- als erstes Medikament, das Sie gegen Ihre Krebserkrankung erhalten, wenn Ihr Krebs Mutationen aufweist, die als aktivierende EGFR-Mutationen bezeichnet werden, oder
- wenn Sie bereits mit anderen Proteinkinase-Inhibitoren gegen Ihre Krebserkrankung behandelt wurden und Ihr Krebs EGFR-T790M-mutationspositiv ist.

Wie wirkt Aumseqa?

In Lungenkrebszellen ist das EGFR-Protein aufgrund von Genmutationen häufig überaktiv, was zu unkontrolliertem Wachstum der Krebszellen führt. Aumseqa wirkt, indem es EGFR blockiert, sofern er bestimmte Mutationen aufweist. Dies kann dazu beitragen, das Wachstum Ihres Lungenkrebses zu verlangsamen oder zu stoppen. Es kann auch dazu beitragen, die Größe des Tumors zu verringern.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie dieses Arzneimittel wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aumseqa beachten?

Aumseqa darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aumolertinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Folgendes haben oder hatten:
 - o eine Herzrhythmusstörung, wie z. B. einen abnormal schnellen oder unregelmäßigen Herzschlag oder eine sogenannte QT-Verlängerung;
 - o Blutsverwandte, die an Herzrasen oder Herzrhythmusstörungen litten oder plötzlich an Herzproblemen verstarben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Aumseqa einnehmen, wenn:

- Sie an einer Lungenentzündung gelitten haben;
- Sie Herzprobleme oder Bluthochdruck haben – Ihr Arzt wird Sie genau überwachen;
- Sie ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß hatten.
- Sie an einer Nieren- oder Lebererkrankung leiden – Ihr Arzt wird Tests durchführen, um die Funktion Ihrer Nieren und Leber zu überprüfen, und diese möglicherweise während der Behandlung weiter überwachen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort während der Einnahme dieses Arzneimittels, wenn:

- Sie plötzlich Atembeschwerden in Verbindung mit Husten oder Fieber haben;
- Sie einen schnellen oder unregelmäßigen Herzschlag, Schwindel, Benommenheit, Brustkorbbeschwerden, Kurzatmigkeit oder Ohnmacht verspüren;
- Sie starken Durchfall oder Erbrechen haben;
- Sie unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche, Schwierigkeiten beim Bewegen von Armen oder Beinen, dunkelbraun gefärbten Urin oder eine verminderte Urinmenge haben. Dies könnten Anzeichen einer starken Muskelentzündung sein;

Kinder und Jugendliche

Aumseqa darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden, da nicht bekannt ist, ob Aumseqa bei Personen unter 18 Jahren sicher und wirksam ist.

Einnahme von Aumseqa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für pflanzliche und rezeptfreie Arzneimittel. Denn Aumseqa kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Und genauso kann die Wirkung von Aumseqa durch andere Arzneimittel beeinflusst werden.

Aumseqa kann die Wirksamkeit der folgenden Arzneimittel beeinflussen und/oder deren Nebenwirkungen verstärken. Umgekehrt können diese Arzneimittel die Nebenwirkungen von Aumseqa beeinflussen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach den Arzneimitteln, die Sie einnehmen, insbesondere nach:

- Verapamil – zur Behandlung von Bluthochdruck und Brustschmerzen
- Posaconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Fluconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Ritonavir, Cobicistat, Nelfinavir, Lopinavir – zur Behandlung des humanen Immundefizienzvirus (HIV)/AIDS
- Clarithromycin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen

- Dabigatran – zur Vorbeugung von Blutgerinnseln
- Fexofenadin – zur Behandlung von allergischen Symptomen
- Digoxin – wird bei Herzrhythmusstörungen oder anderen Herzproblemen angewendet
- Colchicin – wird zur Linderung von Gichtsymptomen angewendet
- Nefazodon – zur Behandlung von Depressionen
- Metformin – zur Behandlung von Typ-2-Diabetes

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Aumsepa beeinträchtigen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach den Arzneimitteln, die Sie einnehmen:

- Phenytoin-Natrium, Carbamazepin, Phenobarbital – zur Behandlung von Krampfanfällen
- Rifampicin, Rifabutin – zur Behandlung von Tuberkulose und bakterieller Meningitis
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- Bosentan – zur Behandlung von Lungenhochdruck
- Mitotan – zur Behandlung des Cushing-Syndroms
- Efavirenz – zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS

Wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Aumsepa einnehmen.

Ihr Arzt wird mit Ihnen die geeigneten Behandlungsmöglichkeiten besprechen.

Einnahme von Aumsepa zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten während der Einnahme von Aumsepa auf den Konsum von Grapefruitsaft verzichten, da dieser die Nebenwirkungen verstärken kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Da Aumsepa ein Risiko für das ungeborene Kind bedeuten kann, dürfen Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden.

Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit Aumsepa und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dies ist notwendig, da das Arzneimittel eine gewisse Zeit in Ihrem Körper verbleiben kann.

Aumsepa kann die Wirksamkeit oraler hormoneller Verhütungsmittel beeinträchtigen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt die für Sie geeignetsten Verhütungsmethoden.

Sollten Sie während der Behandlung schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gemeinsam mit Ihnen entscheiden, ob Sie die Einnahme von Aumsepa fortsetzen sollten.

Stillzeit

Während der Einnahme dieses Arzneimittels dürfen Sie nicht stillen. Denn es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht und ob dies ein Risiko für Ihr Baby darstellt. Stillen Sie daher während der Behandlung mit Aumsepa und für bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung nicht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aumsepa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Ihnen können Ermüdung und ein Schwindelgefühl auftreten. Wenn Sie Ermüdung und/oder Schwindel verspüren, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome abklingen.

Aumseqa enthält Lactose

Aumseqa enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Aumseqa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tagesdosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Aumseqa einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die empfohlene Dosis beträgt zwei 55-mg-Tabletten einmal täglich.

Falls erforderlich, kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf eine 55-mg-Tablette pro Tag reduzieren oder die Behandlung vorübergehend unterbrechen. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt alle auftretenden Nebenwirkungen mitteilen.

Wie ist dieses Arzneimittel einzunehmen?

- Die Aumseqa-Tabletten werden oral eingenommen.
- Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit etwas Wasser. Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut werden, da sie so entwickelt wurden, dass sie unzerkaut geschluckt werden müssen.
- Die Tabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
- Nehmen Sie Aumseqa täglich möglichst immer zur gleichen Zeit ein.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker, wenn Sie Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Aumseqa eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Aumseqa vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihre nächste Dosis jedoch bereits in weniger als 12 Stunden einnehmen müssen, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie Ihre nächste normale Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge (d. h. zweimal 2 Tabletten) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Aumseqa abbrechen

Es ist wichtig, dieses Arzneimittel täglich einzunehmen über den Zeitraum, für den Ihr Arzt es Ihnen verschrieben hat.

Brechen Sie die Einnahme nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bemerken, brechen Sie die Einnahme des Medikaments ab und suchen Sie umgehend einen Arzt auf:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Lungenentzündung. Aumseqa kann eine Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis) verursachen, die bei manchen Menschen tödlich verlaufen kann. Folgende Symptome können auftreten:
 - plötzliche Atembeschwerden, begleitet von Husten und Fieber
 - Kurzatmigkeit in Ruhe oder verstärkt durch Anstrengung
 - anhaltender trockener Husten.
- Blutgerinnsel. Aumseqa kann ein Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) verursachen. Die Symptome können sehr unterschiedlich sein und umfassen:
 - Atemnot
 - Brustkorbschmerz
 - Bluthusten

Blutgerinnsel können sich auch in anderen Körperteilen bilden. Anzeichen und Symptome sind:

 - schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
 - Benommenheit
 - übermäßiges Schwitzen
 - Fieber
 - Beinschmerzen oder -schwellungen
 - kaltschweißige Haut
- Veränderungen des Herzrhythmus. Aumseqa kann die elektrische Aktivität des Herzens beeinflussen, was bei manchen Menschen zu einer potenziell schwerwiegenden Herzerkrankung führen kann. Dies kann folgende Symptome verursachen:
 - sehr schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, der zu Ohnmacht führt
 - Schwindelgefühl
 - Benommenheit
 - Brustkorbbeschwerden
 - Atemnot

Das Risiko für Herzrhythmusstörungen kann bei Menschen mit einer bestehenden Herzerkrankung oder bei Einnahme anderer Arzneimittel erhöht sein.
- Muskelentzündungen und Muskelschäden. Aumseqa kann Entzündungen oder einen Abbau von Muskelgewebe hervorrufen, was zu Nierenschäden führen kann. Zu den Symptomen von Muskelschäden gehören:
 - unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche
 - Schwierigkeiten beim Bewegen von Armen oder Beinen
 - dunkelbraun gefärbter Urin
 - oder verminderte Urinausscheidung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- *Herzinsuffizienz oder Herzmuskelprobleme.* Aumseqa kann die Pumpleistung Ihres Herzens beeinträchtigen. Anzeichen und Symptome sind:
 - erhöhter Herzschlag
 - Kurzatmigkeit in Ruhe
 - Müdigkeit und Ermüdung

o Schwellungen in Beinen, Knöcheln und Füßen

Das Risiko dieser Herzprobleme kann bei Menschen mit einer bestehenden Herzerkrankung oder bei Einnahme anderer Arzneimittel erhöht sein.

Beenden Sie die Einnahme von Aumseqa und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- unnormale Leberenzymwerte, bekannt als erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) – diese Enzyme sind normalerweise in geringen Mengen im Blut vorhanden; ein Anstieg kann auf eine Lebererkrankung oder -schädigung hinweisen.
- Anämie – ein Zustand, bei dem nicht genügend gesunde rote Blutkörperchen vorhanden sind, um die Körpergewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen
- Husten, Schnupfen, Halsschmerzen aufgrund einer Infektion der Nasennebenhöhlen, Mandeln oder des Rachens
- Brennen beim Wasserlassen, häufiges Urinieren, häufiger Harndrang, Schmerzen oder Druckgefühl im Rücken oder Unterbauch, Blut im Urin, trüber, dunkler oder ungewöhnlich oder stark riechender Urin, in manchen Fällen mit Blut vermischt
- verminderte Thrombozytenzahl – Blutplättchen, die die Blutgerinnung unterstützen
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen – verminderte Anzahl krankheitsbekämpfender Zellen
- Durchfall
- erhöhter Bilirubinwert im Blut – ein Anstieg kann auf eine Lebererkrankung oder -schädigung hinweisen.
- erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut, ein möglicher Hinweis auf Muskelschäden
- erhöhte Kreatininwerte im Blut, ein möglicher Hinweis auf Nierenprobleme
- verminderte Natrium- oder Kaliumwerte im Blut, die Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Unruhe und Reizbarkeit, Muskelschwäche, Krämpfe, Koma oder Krampfanfälle verursachen können
- Mundgeschwüre
- Ausschlag
- Pruritus (Juckreiz) – ein unangenehmes Hautgefühl, das zum Kratzen verleitet.
- Erbrechen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhter Blutdruck
- ein unnormal hoher Harnsäurespiegel im Blut, der zu geschwollenen und schmerzenden Gelenken führen kann
- verminderter Appetit
- trockene Augen, verschwommenes Sehen
- erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut – kann ein Anzeichen für eine Gewebeschädigung oder -erkrankung sein.
- erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte, die auf Leber-, Bauchspeicheldrüsen- oder Nierenprobleme hinweisen können
- verminderte Lymphozytenzahl – reduzierte Anzahl weißer Blutkörperchen, was die Infektionsabwehr schwächen kann
- Übelkeit
- erhöhte Eiweißausscheidung im Urin, die zu schaumigem Urin führen und ein Anzeichen für ein Nierenproblem sein kann
- trockene Haut
- juckender, roter Hautausschlag
- Schwellungen und Eiter um die Nägel, verdickte oder verfärbte Nägel

- Bronchitis, Lungenentzündung – Infektion der Lunge.
- Bindehautentzündung – Infektion der Augen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Augenbeschwerden oder Fremdkörpergefühl im Auge
- Rötung der Augen
- Veränderungen des Augenweißes, die zu unklarer Sicht führen
- Augenlidschwellung
- rote, druckempfindliche Knötchen auf der Haut
- Rötung, Schwellung und Schmerzen an den Handflächen und/oder Fußsohlen
- Pickel oder Pusteln um ein Haar oder einen Haarfollikel

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aumseqa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche mit den Tabletten sollte ein Trockenmittel enthalten, das dazu beiträgt, die Tabletten trocken zu halten. Falls dieses fehlt oder die Aluminiumversiegelung unter der Schutzkappe beim ersten Öffnen der Flasche beschädigt wurde, wenden Sie sich bitte an Ihren Apotheker, der Ihnen das weitere Vorgehen erklären kann.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aumseqa enthält

- Der Wirkstoff ist: Aumolertinib. Jede Filmtablette enthält 55 mg Aumolertinibmesilat, entsprechend 55 mg Aumolertinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Lactose, Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.) (E 485), Magnesiumstearat (E 572), Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b) und Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172) (siehe Abschnitt 2).

Wie Aumsega aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind 7 mm groß, rund, bikonvex, gelb, mit der Prägung „E1“ auf der einen Seite und einer glatten zweiten Seite.

Jeder Umkarton enthält eine Kunststoffflasche mit 60 Filmtabletten und einem Trockenmittel. Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden. Nicht aus der Flasche entnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> sowie auf der deutschen Internetseite verfügbar.