

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aumsega 55 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 15,3 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de liberación inmediata redondo, de 7 mm y de color amarillo claro, grabado con “E1” por una cara y liso por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aumsega en monoterapia está indicado para:

- el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado cuyos tumores presentan delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R) del gen *EGFR* (para la selección de pacientes basada en biomarcadores, ver sección 4.2);
- el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado cuyos tumores presentan la mutación T790M del gen *EGFR* (para la selección de pacientes basada en biomarcadores, ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Aumsega debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Selección de pacientes

El estado de mutación del gen *EGFR* en muestras tumorales o de plasma debe evaluarse mediante un producto de diagnóstico *in vitro* que tenga el marcado CE con la finalidad prevista correspondiente. Si no se dispone de un producto de diagnóstico *in vitro* que tenga el marcado CE, se debe usar una prueba alternativa validada (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de Aumseqa es 110 mg (2 comprimidos de 55 mg) una vez al día.

El tratamiento con este medicamento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida tomar una dosis de Aumseqa, el paciente debe tomarla el mismo día en cuanto se acuerde de ello. Sin embargo, si la siguiente dosis está programada en las siguientes 12 horas, se debe omitir la dosis olvidada. El paciente no debe tomar dos dosis juntas para compensar una dosis olvidada.

Prolongación del intervalo QTc

Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes del inicio del tratamiento, al menos una vez durante las primeras 3 semanas de tratamiento y posteriormente de forma periódica según esté clínicamente indicado. Las anomalías del intervalo QTc se deben tratar rápidamente (ver tabla 1 y sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca

En los pacientes que tengan factores de riesgo cardiovascular conocidos y trastornos que puedan afectar a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se debe hacer un seguimiento de la función cardíaca, con al menos una evaluación de la FEVI antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento con Aumseqa (ver sección 4.4).

Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4

Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (como el zumo de pomelo, la claritromicina, el itraconazol o el lopinavir), se debe reducir la dosis de Aumseqa de 110 mg a 55 mg (ver sección 4.5).

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Puede ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis o suspender de forma permanente el tratamiento en función de la seguridad y de la tolerancia individuales.

Si es necesario reducir la dosis, se debe reducir de 110 mg (2 comprimidos) a 55 mg (1 comprimido) una vez al día.

Las pautas para la modificación de la dosis en caso de reacciones adversas se indican en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de Aumseqa a causa de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial	Cualquier grado	Suspender permanentemente Aumseqa.
Prolongación del intervalo QTc	Prolongación del intervalo QTc de > 480 a ≤ 500 ms (grado 2)	Interrumpir la administración de Aumseqa durante un máximo de 2 semanas. Si el intervalo QTc no se ha recuperado a un valor ≤ 480 ms, suspender permanentemente Aumseqa. Si el intervalo QTc se recupera a un valor ≤ 480 ms o dentro de un margen de 30 ms respecto del valor inicial, reanudar el tratamiento a una dosis de 110 mg.

		Seguimiento del ECG al menos una vez por semana durante 2 semanas una vez recuperado un valor ≤ 480 ms. Seguimiento de los niveles de electrolitos y administrar suplementos de electrolitos según esté clínicamente indicado. Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes con efectos conocidos de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.5).
	Prolongación del intervalo QTc > 500 ms o > 60 ms respecto del valor inicial (grado 3)	Interrumpir la administración de Aumseqa durante un máximo de 2 semanas. Si el intervalo QTc no se ha recuperado a un valor ≤ 480 ms o dentro de un margen de 30 ms respecto del valor inicial, suspender permanentemente Aumseqa. Si el intervalo QTc se recupera a un valor ≤ 480 ms: • reanudar el tratamiento a una dosis de 110 mg en el caso de la primera aparición de la reacción adversa. • reanudar el tratamiento a una dosis de 55 mg en el caso de la segunda aparición de la reacción adversa o en el caso de la primera aparición en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4). Suspender permanentemente Aumseqa si los síntomas/signos reaparecen en cualquier momento con la dosis reducida (55 mg). Seguimiento del ECG al menos una vez por semana durante 2 semanas después de la recuperación de un valor del intervalo QTc ≤ 480 ms. Seguimiento de los niveles de electrolitos y administrar suplementos de electrolitos según esté clínicamente indicado. Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes con efectos conocidos de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.5).
	Prolongación asociada a torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de otras arritmias graves	Suspender permanentemente Aumseqa.

Insuficiencia cardiaca	Disminución absoluta asintomática de la FEVI > 10 % respecto del valor inicial o por debajo del 50 %	Interrumpir la administración de Aumseqa durante un máximo de 2 semanas. Si la FEVI recupera el valor inicial o un valor ≥ 50 %: • reanudar el tratamiento a una dosis de 110 mg en el caso de la primera aparición de la reacción adversa. • reanudar el tratamiento a una dosis de 55 mg en el caso de la segunda aparición de la reacción adversa. Suspender permanentemente Aumseqa si los síntomas/signos reaparecen en cualquier momento con la dosis reducida (55 mg).
	Insuficiencia cardiaca congestiva sintomática	Suspender permanentemente Aumseqa.
Aumento de la creatina-fosfocinasa (CPK) en sangre/rabdomiólisis	Grado 3 con síntomas musculares (p. ej., dolor muscular a la palpación, fasciculaciones musculares o mialgia)	Interrumpir la administración de Aumseqa durante un máximo de 2 semanas. Si los síntomas musculares desaparecen y el aumento de la CPK en sangre es de grado ≤ 3: • reanudar el tratamiento a una dosis de 110 mg en el caso de la primera aparición de la reacción adversa. • reanudar el tratamiento a una dosis de 55 mg en el caso de la segunda aparición de la reacción adversa. Suspender permanentemente Aumseqa si los síntomas/signos reaparecen en cualquier momento con la dosis reducida (55 mg). Si los síntomas musculares no desaparecen y el aumento de la CPK no mejora a un grado ≤ 2, suspender permanentemente Aumseqa.
	Grado 4 con o sin síntomas musculares (p. ej., dolor muscular a la palpación, fasciculaciones musculares o mialgia)	Interrumpir la administración de Aumseqa durante un máximo de 2 semanas. Si los síntomas musculares desaparecen y el aumento de la CPK en sangre es de grado ≤ 3, reanudar el tratamiento a una dosis de 55 mg en el caso de la primera aparición de la reacción adversa. Suspender permanentemente Aumseqa si los síntomas/signos reaparecen en cualquier momento con esta dosis. Si los síntomas musculares no desaparecen y el aumento de la CPK se mantiene en un grado ≥ 3, suspender permanentemente Aumseqa.
Otras reacciones adversas	Grado ≥ 3	Interrumpir la administración de Aumseqa durante un máximo de 2 semanas.

		Si la reacción adversa mejora a un grado ≤ 2: • reanudar el tratamiento a una dosis de 110 mg en el caso de la primera aparición de la reacción adversa. • reanudar el tratamiento a una dosis de 55 mg en el caso de la segunda aparición de la reacción adversa. Suspender permanentemente Aumseqa si los síntomas/signos reaparecen en cualquier momento con la dosis reducida (55 mg). Si la reacción adversa no mejora a un grado ≤ 2, suspender permanentemente Aumseqa.
--	--	---

Grado = Gravedad graduada conforme a los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, National Cancer Institute) de Estados Unidos; CPK = creatina-fosfocinasa; ECG = electrocardiograma; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo, QTc = QT corregido.

Poblaciones especiales

No es necesario modificar la dosis en función de la edad, el peso corporal, el sexo, el origen étnico o el hábito tabáquico del paciente (ver sección 5.2).

Personas de edad avanzada

No es necesario modificar la dosis en las personas de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

De acuerdo con los estudios clínicos, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

De acuerdo con los estudios clínicos y el análisis de farmacocinética (FC) poblacional, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado aumolertinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CLcr] < 30 ml/min) o insuficiencia renal terminal. Se debe tener precaución cuando se use Aumseqa en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aumseqa en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Se deben tragar dos comprimidos de 55 mg enteros con agua sin masticarlos ni triturarlos.

Aumseqa se debe tomar aproximadamente a la misma hora todos los días. Se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

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

Síndrome de QT largo congénito (ver sección 4.4).

Antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardíaco o de arritmia ventricular polimórfica (ver sección 4.4).

Intervalo QT/QTc > 500 ms, independientemente del método de corrección (ver las secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evaluación del estado de mutación del gen *EGFR*

Al considerar el uso de Aumseqa como tratamiento para pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, es necesario determinar el estado de mutación del gen *EGFR*. Se debe realizar una prueba validada de mutación del gen *EGFR* utilizando DNA tumoral procedente de una muestra de tejido o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido a partir de una muestra de sangre.

La determinación positiva del estado de mutación del gen *EGFR* mediante una prueba en tejido o una prueba en plasma indica elegibilidad para el tratamiento con Aumseqa. Sin embargo, si se usa una prueba de ctDNA en plasma y el resultado es negativo, se recomienda realizar a continuación una prueba en tejido tumoral cuando sea posible, ya que una prueba en plasma puede proporcionar un resultado negativo falso. Solo se deben usar pruebas que tengan una utilidad demostrada para la determinación del estado de mutación del gen *EGFR*.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha producido prolongación del intervalo QTc en sujetos tratados con Aumseqa (ver sección 4.8). Se notificó un caso de muerte súbita de origen cardíaco en los estudios clínicos con Aumseqa. Se excluyó de los estudios clínicos a los sujetos con anomalías cardíacas clínicamente importantes del ritmo y de la conducción, determinadas mediante un ECG en reposo.

Se debe informar a los pacientes del riesgo de prolongación del intervalo QT y de sus signos y síntomas (palpitaciones, mareo, síncope o incluso parada cardíaca), y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si aparecen.

Se debe realizar un ECG antes del inicio del tratamiento, al menos una vez durante las primeras 3 semanas de tratamiento y posteriormente de forma periódica según esté clínicamente indicado. El intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) debe ser inferior a 480 ms antes del inicio del tratamiento y, en presencia de un intervalo QT anormal, los médicos deben volver a valorar meticulosamente la relación beneficio/riesgo de iniciar el tratamiento con Aumseqa (ver sección 4.3). En caso de que la prolongación del intervalo QTc esté entre 480 ms y 500 ms, el inicio del tratamiento con Aumseqa debe seguir siendo excepcional y acompañarse de un seguimiento estrecho.

Se recomienda suspender el tratamiento y modificar la dosis en pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc > 480 ms confirmada (ver sección 4.2). Los pacientes con un intervalo QTc prolongado que presenten síntomas o signos de arritmia grave, tales como, entre otros, torsade de pointes y taquicardia ventricular, deben suspender de forma permanente el tratamiento con Aumseqa y deben ser tratados inmediatamente conforme a la práctica habitual.

La administración concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y debe evitarse siempre que sea posible durante el tratamiento con Aumseqa. Si no es posible usar una alternativa adecuada, se debe tratar a los pacientes con precaución y se les debe hacer un seguimiento estrecho para detectar una posible prolongación del intervalo QTc (ver las secciones 4.2, 4.5 y 4.8).

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o anomalías electrolíticas o que estén usando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5) se debe realizar

periódicamente un electrocardiograma (ECG) y un seguimiento de los electrolitos. En caso de vómitos y/o diarrea intensos, se debe realizar una evaluación de las anomalías de los electrolitos séricos, especialmente de la hipopotasemia/hipomagnesemia (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardiaca

Se ha producido con poca frecuencia insuficiencia cardiaca, incluidos casos potencialmente mortales o mortales, en sujetos tratados con Aumseqa (ver sección 4.8). Los sujetos tenían que tener una FEVI > 40 % para ser incluidos en los estudios clínicos.

En los pacientes que tengan factores de riesgo cardiovascular conocidos o trastornos que puedan afectar a la FEVI, se debe hacer un seguimiento de la función cardiaca, con al menos una evaluación de la FEVI antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento con Aumseqa, según esté clínicamente indicado. En los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva sintomática durante el tratamiento, se debe considerar un seguimiento cardiaco incluida la evaluación de la FEVI, y se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Aumseqa (ver las secciones 4.2 and 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se ha notificado EPI en sujetos tratados con Aumseqa (ver sección 4.8). La EPI puede ser mortal o potencialmente mortal. Se excluyó de los estudios clínicos a los sujetos con antecedentes médicos de EPI, EPI medicamentosa, neumonitis por radiación que haya requerido tratamiento con esteroides o cualquier indicio de EPI clínicamente activa. En los pacientes con episodios agudos y/o exacerbaciones de síntomas pulmonares (p. ej., disnea, tos o fiebre) sin una causa clara se debe investigar una posible EPI durante el tratamiento con Aumseqa. Se debe interrumpir el tratamiento mientras se investigan estos síntomas. Si se confirma una EPI, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Aumseqa y se debe iniciar el tratamiento apropiado para la EPI.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar e infarto cerebral, en sujetos tratados con Aumseqa, incluidos sujetos que estaban recibiendo medicamentos antitrombóticos (ver sección 4.8). Si aparecen o se sospechan signos y síntomas de acontecimientos tromboembólicos, se debe evaluar inmediatamente a los pacientes y, a continuación, instaurar el tratamiento apropiado. Se debe interrumpir el tratamiento con Aumseqa y se debe estabilizar al paciente antes de reanudar el tratamiento.

Creatina-fosfocinasa (CPK) en sangre aumentada y riesgo de rabdomiólisis

Se produjo un aumento de la CPK en sangre en los estudios clínicos a la dosis recomendada (ver sección 4.8). Aunque en la mayoría de los casos el aumento de la CPK en sangre fue asintomático y no dio lugar a la suspensión del tratamiento, también se produjeron elevaciones de la CPK de grado 3 con síntomas musculares y elevaciones de la CPK de grado 4 con o sin síntomas musculares, indicativas de rabdomiólisis.

Se debe determinar la CPK en sangre antes de iniciar el tratamiento con Aumseqa y periódicamente durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente, problemas para mover los brazos o las piernas, orina oscura de color similar al del té o disminución de la micción.

Se debe evitar la administración concomitante de Aumseqa con medicamentos que pueden aumentar la CPK en sangre o con inhibidores potentes de CYP3A4, ya que pueden aumentar el riesgo de elevación de la CPK en sangre y/o de síntomas musculares (ver sección 4.5).

Si se produce rabdomiólisis, se debe interrumpir el tratamiento con Aumseqa y se debe iniciar el tratamiento de la rabdomiólisis según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Administración concomitante con inhibidores de CYP3A4

Se debe evitar la administración concomitante de Aumseqa con inhibidores moderados o potentes de CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (como el zumo de pomelo, claritromicina, itraconazol o lopinavir), se debe reducir la dosis de Aumseqa de 110 mg a 55 mg (ver sección 4.5).

Seguimiento sistemático

Función renal

El aumento de la CPK en sangre (ver anteriormente) se puede asociar a insuficiencia renal aguda. Se debe hacer un seguimiento de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Aumseqa y periódicamente durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Función hepática

Se han observado anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (incluidos aumentos en los niveles de alanina-aminotransferasa [ALT], aspartato-aminotransferasa [AST] y bilirrubina en sangre) durante el tratamiento con aumolertinib, incluida la notificación de casos raros de lesión hepática medicamentosa (LHM). Se debe hacer un seguimiento de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Aumseqa y periódicamente durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La frecuencia del seguimiento puede ajustarse en función de la intensidad de las anomalías de la función hepática o de los síntomas.

Lactosa

Aumseqa contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de aumolertinib

Administración concomitante con inhibidores de CYP3A4

El aumolertinib es metabolizado principalmente por la enzima CYP3A4. En un estudio de interacciones farmacológicas, la administración concomitante de aumolertinib con un inhibidor potente de CYP3A4 (itraconazol) aumentó significativamente la exposición al aumolertinib (el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo [AUC] aumentó en 3,7 veces). Se debe evitar la administración concomitante de Aumseqa con inhibidores moderados (p. ej., verapamilo, fluconazol) o potentes (p. ej., zumo de pomelo, claritromicina, itraconazol, lopinavir) de CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Aumseqa de 110 mg a 55 mg (ver sección 4.2).

Administración concomitante con inhibidores de BCRP y de gpP

De acuerdo con los datos *in vitro*, el aumolertinib es un sustrato de la glicoproteína P (gpP) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se debe evitar la administración concomitante de aumolertinib con medicamentos que son inhibidores de estas proteínas transportadoras, ya que puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de

aumolertinib. Si es inevitable la administración concomitante con estos inhibidores, se recomienda realizar un seguimiento clínico.

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de aumolertinib

Administración concomitante con inductores de CYP3A4

En un estudio de interacciones farmacológicas, la administración concomitante de aumolertinib con un inductor potente de CYP3A4 (rifampicina) disminuyó la exposición al aumolertinib (el AUC disminuyó en aproximadamente el 90 %). No se recomienda la administración concomitante de Aumsega con inductores moderados (p. ej., bosentan, efavirenz) o potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína sódica, hipérico) de CYP3A4.

Posibilidad de que el aumolertinib afecte a la exposición a otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

El aumolertinib disminuyó la exposición al midazolam (un sustrato sensible de las isoenzimas CYP3A) en aproximadamente el 27 % en un estudio clínico. Por consiguiente, el aumolertinib se considera un inductor débil de las isoenzimas CYP3A y puede disminuir las concentraciones de medicamentos que son sustratos de las isoenzimas CYP3A. Se debe evitar el uso concomitante con sustratos sensibles de las isoenzimas CYP3A para los que pequeños cambios en la exposición pueden causar pérdida de eficacia (p. ej., algunos anticonceptivos hormonales, ciertos fármacos oncológicos o antiinfecciosos) o con sustratos de las isoenzimas CYP3A que tienen un índice terapéutico estrecho (p. ej., tacrólimus, ciclosporina, sirolimus, fentanilo). Si no se puede evitar el uso concomitante, se debe hacer un seguimiento de la respuesta clínica y considerar el ajuste de la dosis del sustrato de las isoenzimas CYP3A, de acuerdo con su ficha técnica.

Interacciones con transportadores de fármacos

De acuerdo con los estudios *in vitro*, el aumolertinib es un inhibidor de la glucoproteína P (gpP). En un estudio clínico de interacciones farmacológicas, el aumolertinib aumentó la concentración máxima (C_{max}) y el AUC en equilibrio medias de la fexofenadina (sustrato sensible de gpP) en un 86 % y un 67 %, respectivamente. Se debe tener precaución al administrar Aumsega con medicamentos que sean sustratos sensibles de gpP con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina), y se debe hacer un seguimiento estrecho a estos pacientes en busca de signos de un cambio en la tolerabilidad a causa del aumento de la exposición a los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Aumsega.

De acuerdo con un estudio *in vitro*, el aumolertinib es un inhibidor de la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)1 y del transportador de cationes orgánicos (OCT)1. No se han realizado estudios clínicos para investigar las interacciones con sustratos de MATE1 y de OCT1; por consiguiente, se desconoce el posible efecto *in vivo* de la inhibición concomitante de MATE1 o de OCT1 por Aumsega. Se recomienda precaución cuando se administre aumolertinib de forma concomitante con sustratos sensibles de MATE1 o de OCT1 con un índice terapéutico estrecho.

De acuerdo con un estudio *in vitro*, el aumolertinib es un inhibidor de BCRP. No se han realizado estudios clínicos para investigar las interacciones con BCRP. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de aumolertinib con sustratos sensibles de BCRP. Si esta administración concomitante es inevitable, se recomienda realizar un seguimiento clínico estrecho para detectar un posible aumento de la exposición o efectos adversos del sustrato de BCRP.

Efecto de los principios activos que causan reducción del ácido gástrico en el aumolertinib

No se prevén cambios clínicamente importantes en la exposición al aumolertinib con fármacos que reducen el ácido gástrico como famotidina u omeprazol. Aumsega se puede administrar de forma concomitante con fármacos que reducen el ácido gástrico sin necesidad de ajustar la dosis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén recibiendo Aumseqa. Las pacientes femeninas deben usar un método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la finalización del tratamiento con Aumseqa.

Aumseqa puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Se debe indicar a las pacientes que eviten el uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados (p. ej., píldora, parche, anillo). Se debe aconsejar a las mujeres que usen anticonceptivos hormonales que utilicen un método anticonceptivo alternativo (p. ej., sistema intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativos) durante el uso concomitante y durante 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con Aumseqa.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de aumolertinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3). Desde el punto de vista del mecanismo de acción, todos los medicamentos dirigidos al EGFR tienen el potencial de causar daños fetales. Debido a su mecanismo de acción y de acuerdo con los datos preclínicos, Aumseqa no se debe usar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el aumolertinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Aumseqa y durante 4 semanas después de la finalización del tratamiento con Aumseqa.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales se observaron efectos en la fertilidad en las hembras (ver sección 5.3). No hay datos clínicos sobre el efecto de aumolertinib en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Aumseqa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado cansancio y mareo en algunos pacientes tras la administración de Aumseqa. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estos síntomas que no conduzcan ni usen máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en sujetos tratados con Aumseqa fueron aspartato-aminotransferasa (AST) aumentada (40,4 %), hiponatremia (37,2 %), alanina-aminotransferasa (ALT) aumentada (33 %), CPK en sangre aumentada (31,7 %), recuento de leucocitos disminuido (30,6 %), recuento de plaquetas disminuido (29,4 %), infecciones respiratorias altas (23,3 %) y exantema (22,8 %). La reacción adversa de grado ≥ 3 notificada con mayor frecuencia fue CPK en sangre aumentada (7,5 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron tromboembolia venosa (4,2 %), infecciones respiratorias bajas y pulmonares (2,8 %) e infección urinaria (1,1 %).

Se interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas en el 2,2 % de los sujetos. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del tratamiento fue la EPI, que ocurrió en el 0,4 % de los sujetos.

Se produjo la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis debido a reacciones adversas en el 12,1 % y el 3,1 % de los sujetos, respectivamente. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del tratamiento o a la reducción de la dosis fue CPK en sangre aumentada (que ocurrió en el 6,1 % y el 2,0 % de los sujetos, respectivamente); la interrupción del tratamiento debido a ALT aumentada ocurrió en el 1,8 % de los sujetos.

Tabla de reacciones adversas

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a Aumseqa en sujetos con CPNM con mutación del gen *EGFR*. Quinientos cuarenta y cinco sujetos recibieron Aumseqa a la dosis recomendada de 110 mg una vez al día en 2 estudios fundamentales multicéntricos: 1 estudio de fase 3 en el tratamiento de primera línea (HS-10296-03-01, AENEAS) y 1 estudio de fase 1/2 en sujetos tratados previamente (HS-10296-12-01, APOLLO) (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas notificadas se presentan en la tabla 2 ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas, el término de MedDRA y la frecuencia, apareciendo primero las reacciones adversas más frecuentes.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada a partir de aquí: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en sujetos tratados con Aumseqa

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente de MedDRA	Reacciones adversas	
		Frecuencia de todos los grados	Frecuencia de grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias altas ^a	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Infecciones urinarias ^b	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Infecciones respiratorias bajas y pulmonares ^c	Frecuentes	Frecuentes
	Conjuntivitis ^d	Frecuentes	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiponatremia* ^e	Muy frecuentes	Frecuentes
	Hipopotasemia* ^f	Muy frecuentes	Frecuentes
	Apetito disminuido	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hiperuricemia	Frecuentes	-
Trastornos oculares	Ojo seco ^g	Frecuentes	-
	Visión borrosa ^h	Frecuentes	-
	Molestias oculares ⁱ	Poco frecuentes	-
	Hiperemia ocular ^j	Poco frecuentes	-
	Sensación anormal en el ojo ^k	Poco frecuentes	-
	Cambios corneales ^l	Poco frecuentes	-
	Edema palpebral ^m	Poco frecuentes	-
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca ⁿ	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión ^o	Frecuentes	Frecuentes
	Tromboembolia venosa ^p	Frecuentes	Frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente de MedDRA	Reacciones adversas	
		Frecuencia de todos los grados	Frecuencia de grado ≥ 3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^q	Muy frecuentes	-
	Enfermedad pulmonar intersticial ^r	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Ulceración en la boca ^s	Muy frecuentes	-
	Vómitos	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Náuseas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^t	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito	Muy frecuentes	-
	Paroniquia	Frecuentes	-
	Piel seca	Frecuentes	-
	Dermatitis ^u	Frecuentes	-
	Eritema ^v	Poco frecuentes	-
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Poco frecuentes	-
	Foliculitis	Poco frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Creatina-fosfoquinasa en sangre aumentada	Muy frecuentes	Frecuentes
	Rabdomiólisis	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor en la extremidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Mialgia	Frecuentes	-
	Debilidad muscular	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Creatinina en sangre aumentada *	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Proteinuria	Frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aspartato-aminotransferasa (AST) aumentada*	Muy frecuentes	Frecuentes
	Recuento de leucocitos disminuido* ^w	Muy frecuentes	Frecuentes
	Alanina-aminotransferasa (ALT) aumentada*	Muy frecuentes	Frecuentes
	Recuento de plaquetas disminuido* ^x	Muy frecuentes	Frecuentes
	Bilirrubina en sangre aumentada* ^y	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Frecuentes	Poco frecuentes
	Lactato-deshidrogenasa en sangre aumentada	Frecuentes	-
	Gamma-glutamilttransferasa aumentada	Frecuentes	Poco frecuentes
	Recuento de linfocitos disminuido	Frecuentes	Frecuentes

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés, Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos), versión 4.03.

La gravedad de las reacciones adversas se evaluó conforme a los CTCAE, en los que se definen: grado 1 = leves, grado 2 = moderadas, grado 3 = intensas, grado 4 = potencialmente mortales, y grado 5 = muerte.

^a Incluye: sinusitis aguda, laringofaringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis e infección respiratoria alta.

^b Incluye: cistitis, pielonefritis aguda, uretritis e infección urinaria.

^c Incluye: neumonía atípica, bronquitis, neumonía y esputo purulento.

^d Incluye: conjuntivitis y conjuntivitis alérgica.

^e Incluye: sodio en sangre disminuido, hiponatremia*.

^f Incluye: potasio en sangre disminuido, hipopotasemia*.

^g Incluye: ojo seco y xeroftalmía.

^h Incluye: deficiencia visual y visión borrosa.

ⁱ Incluye: dolor ocular y molestia ocular.

^j Incluye: hiperemia ocular, hemorragia conjuntival y hemorragia ocular.

^k Incluye: sensación anormal en el ojo y sensación de cuerpo extraño en los ojos.

^l Incluye: exfoliación corneal y opacidad corneal.

^m Incluye: edema palpebral e hinchazón del párpado.

ⁿ Incluye: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, fracción de eyección disminuida y edema pulmonar.

^o Incluye: presión arterial aumentada, hipertensión.

^p Incluye: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa en una extremidad, infarto cerebral y trombosis cerebral.

^q Incluye: tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias altas.

^r Incluye: bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

^s Incluye: úlcera aftosa, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, dolor bucal, estomatitis y ulceración de la lengua.

^t Incluye: erupción medicamentosa, pápula, mácula, exantema, exantema maculopapuloso, exantema papuloso, exantema pruriginoso, exantema pustuloso y urticaria.

^u Incluye: dermatitis y dermatitis acneiforme.

^v Incluye: eritema y eritema nudoso.

^w Incluye: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido y recuento de leucocitos disminuido*.

^x Incluye: recuento de plaquetas disminuido* y trombocitopenia.

^y Incluye: bilirrubina en sangre aumentada e hiperbilirrubinemia.

* Representa la incidencia de hallazgos analíticos, no de acontecimientos adversos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó EPI en 16 sujetos (2,9 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg. Se notificó 1 caso mortal de EPI. La mediana del tiempo hasta la aparición de la EPI fue de 124 días (intervalo: 2-932 días). La mediana del tiempo hasta la resolución de la EPI fue de 41 días (intervalo: 14-702 días). Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Insuficiencia cardíaca

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó insuficiencia cardíaca en 4 sujetos (0,7 %). Se notificó insuficiencia cardíaca de grado ≥ 3 en dos sujetos (0,4 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de insuficiencia cardíaca de cualquier grado fue de 249 días (intervalo: 84-381 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 35 días (intervalo: 22-160 días). Un sujeto con insuficiencia cardíaca falleció debido a edema pulmonar y hemorragia digestiva alta. Cuatro sujetos (0,7 %) presentaron un descenso de la FEVI ≥ 10 % hasta un valor absoluto < 50 %. Diecinueve sujetos (3,5 %) presentaron un descenso de la FEVI ≥ 15 %, pero la FEVI absoluta se mantuvo ≥ 50 % en estos sujetos. Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Prolongación del intervalo QTc

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó prolongación del intervalo QT en 51 sujetos (9,4 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg. En 4 sujetos (0,7 %), los acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . La mediana del tiempo hasta la aparición de prolongación del intervalo QT de cualquier grado fue de 22 días (intervalo: 1-839 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 100 días (intervalo: 1-1 068 días). Siete sujetos (1,3 %) presentaron acontecimientos sintomáticos, 4 (0,7 %) de los cuales fueron de grado ≥ 3 . Los acontecimientos sintomáticos notificados fueron parada cardíaca, parada cardiorrespiratoria, muerte súbita de origen cardíaco, síncope (n = 2) y arritmia ventricular (n = 2). La mediana del tiempo hasta la aparición de síncope y arritmia ventricular fue de 204 días y 252 días, respectivamente. Dos sujetos con prolongación del intervalo QT fallecieron: 1 por muerte súbita de origen cardíaco y 1 por parada cardiorrespiratoria. Cinco sujetos (0,9 %) presentaron un intervalo QTcF absoluto máximo > 500 ms y 23 sujetos (4,2 %) presentaron una variación máxima en el intervalo QTcF respecto del valor inicial > 60 ms. Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Diarrea

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó diarrea en 72 sujetos (13,2 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg. En 4 sujetos (0,7 %), los acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . La mediana del

tiempo hasta la aparición de diarrea de cualquier grado fue de 27 días (intervalo: 1-1 046 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 13 días (intervalo: 1-846 días). Tres sujetos (0,6 %) experimentaron acontecimientos adversos graves de diarrea. Se notificó desequilibrio del potasio en 1 sujeto. Se notificó hipopotasemia de grado 3 en 6 sujetos. Para recomendaciones específicas, ver sección 4.2.

Creatina-fosfocinasa (CPK) en sangre aumentada y rabdomiólisis

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó CPK en sangre aumentada en 173 sujetos (31,7 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg. En 41 sujetos (7,5 %), los acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . La mediana del tiempo hasta la aparición de CPK en sangre aumentada de cualquier grado fue de 64 días (intervalo: 1-926 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 215 días (intervalo: 4-1 156 días). La CPK en sangre aumentada dio lugar a la suspensión del tratamiento en 1 sujeto (0,2 %). Los acontecimientos de CPK en sangre aumentada se consideraron rabdomiólisis si eran de grado 3 con síntomas musculares o de grado 4 con o sin síntomas musculares. En total, se consideró que 14 sujetos (2,6 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg habían experimentado rabdomiólisis. Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Disfunción hepática

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó disfunción hepática en 204 sujetos (37,4 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg. En 20 (3,7 %) de estos sujetos, los acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . La mediana del tiempo hasta la aparición de disfunción hepática de cualquier grado fue de 44 días (intervalo: 1-841 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 62 días (intervalo: 2-1 036 días). Se notificaron elevaciones de la AST y de la ALT en 118 (21,7 %) y 110 (20,2 %) sujetos, respectivamente. Se notificó aumento de la AST de grado ≥ 3 en 13 sujetos (2,4 %) y aumento de la ALT de grado ≥ 3 en 5 sujetos (0,9 %). Se notificó lesión hepática medicamentosa de grado ≥ 3 en 1 sujeto (0,2 %), con un tiempo hasta la aparición de 8 días y un tiempo hasta la resolución de 6 días. Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Tromboembolia venosa (TEV)

En los estudios clínicos (N = 545), se notificó TEV (que incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa en una extremidad) en 39 sujetos (7,2 %) tratados con Aumseqa a dosis de 110 mg. En 17 sujetos (3,1 %), los acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . La mediana del tiempo hasta la aparición de TEV de cualquier grado fue de 229 días (intervalo: 8-1 087 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución fue de 142 días (intervalo: 7-830 días). Se notificó embolia pulmonar en 21 sujetos (3,9 %), y 15 (2,8 %) de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . Se notificó trombosis venosa en una extremidad en 16 sujetos (2,9 %), y 2 (0,4 %) de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . Se notificó trombosis venosa profunda en 9 sujetos (1,7 %), y 1 (0,2 %) de estos acontecimientos fue de grado ≥ 3 . Además, se notificó infarto y trombosis cerebral en 4 (0,7 %) y 1 (0,2 %) sujetos, respectivamente, y 3 (0,6 %) de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . Para recomendaciones específicas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis accidental con Aumseqa en los seres humanos es limitada. La dosis más alta estudiada fue de 260 mg una vez al día. Se desconoce la posible toxicidad de Aumseqa a dosis iguales o superiores a 260 mg. Las reacciones adversas observadas a la dosis de 260 mg fueron principalmente náuseas y anemia.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Aumseqa. En caso de sobredosis o de sospecha de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente, interrumpir el tratamiento con Aumseqa y administrar tratamiento sintomático según esté clínicamente indicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01EB11.

Mecanismo de acción

El aumolertinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa (TKI), de molécula pequeña e irreversible del EGFR con actividad inhibitoria frente a las mutaciones de sensibilización a los TKI del EGFR (deleción del exón 19 [Ex19Del] del gen *EGFR* y mutación L858R del gen *EGFR*, respectivamente) y frente a la mutación de resistencia a los TKI del EGFR (mutación T790M del gen *EGFR*). El principal metabolito activo del aumolertinib, HAS-719, mostró un perfil de actividad similar al del aumolertinib.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiproliferativa

Los estudios *in vitro* demostraron que el aumolertinib inhibió potentemente la proliferación de líneas de células cancerosas portadoras de la mutación T790M del gen *EGFR* tales como NCI-H1975 (T790M/L858R) y PC9-GR (T790M/Del19), con CI_{50} de 3,3 nM y 2,7 nM, respectivamente. El aumolertinib también inhibió potentemente la proliferación de líneas de células cancerosas portadoras de mutaciones activadoras del gen *EGFR* tales como HCC827 (EGFR Del19) y PC9 (EGFR Del19), con CI_{50} de 3,3 nM y 4,1 nM, respectivamente. El aumolertinib solo inhibió débilmente la proliferación de la línea de células cancerosas con el gen *EGFR* natural A431, con una CI_{50} de 596,6 nM.

In vivo, el aumolertinib dio lugar a una reducción del tumor en modelos de xenoinjerto con las mutaciones T790M/L858R del gen *EGFR* y con mutaciones activadoras del gen *EGFR* en ratones. Por el contrario, el aumolertinib mostró una inhibición mínima del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto A431 con el gen *EGFR* natural.

Efectos sobre la duración del intervalo QTc

Se evaluó la posibilidad de prolongación del intervalo QTc con Aumsega en 49 sujetos que recibieron Aumsega. Se obtuvieron ECG seriados al inicio del estudio y después de una dosis única y en estado estacionario para evaluar el efecto de Aumsega en el intervalo QTc. Un análisis de concentración-intervalo QT predijo una prolongación del intervalo QTc a una dosis de 110 mg de 9,06 ms con un límite superior de 11,01 ms (intervalo de confianza [IC] del 90 %).

Eficacia clínica y seguridad

Sujetos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del gen EGFR no tratados previamente en el estudio de fase 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

La eficacia y la seguridad de Aumsega para el tratamiento de sujetos con CPNM localmente avanzado o metastásico portadores de mutaciones de sensibilización a los TKI del EGFR, que no habían recibido ningún tratamiento sistémico, se evaluaron en un estudio clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con tratamiento activo (AENEAS) en China. Las muestras

de tejido tumoral o las muestras de sangre¹ tenían que tener una de las dos mutaciones comunes del gen *EGFR* que se sabe que se asocian a sensibilidad a los TKI del EGFR (Ex19Del y/o L858R).

Se asignó aleatoriamente a un total de 429 sujetos en una razón de 1:1 para recibir Aumsega (110 mg una vez al día, n = 214) o gefitinib (250 mg una vez al día, n = 215). Cada ciclo de tratamiento tuvo una duración de 21 días, sin pausas entre los ciclos (es decir, administración continua). La aleatorización se estratificó en función de las mutaciones del gen *EGFR* (Ex19Del o L858R) y de la presencia de metástasis cerebrales iniciales (sí o no). Los sujetos continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de un riesgo inaceptable para la salud del paciente o la retirada voluntaria. En los pacientes que recibieron gefitinib, se permitió el cambio al tratamiento abierto con Aumsega tras la progresión siempre que las muestras tumorales mostraran un resultado positivo en el análisis de la mutación T790M.

La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) valorada por el investigador. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR).

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales en el estudio AENEAS para la población global fueron: mediana de edad (59,3 años), ≥ 65 años (31,5 %), mujeres (62,7 %), fumadores (nunca) (69,9 %), asiáticos (100 %), estadio tumoral IIIB (6,8 %), estadio tumoral IV (93,2 %), tipo tumoral adenocarcinoma (98,1 %), estado funcional conforme a la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1 (74,8 %), metástasis en el SNC (26,8 %). De los pacientes inscritos, el 65,5 % tenía la mutación Ex19DEL y el 34,5 % tenía la mutación L858R. En conjunto, las características demográficas y de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento.

En el análisis principal (fecha límite para la inclusión de datos [FLID]: 15 de enero de 2021), Aumsega demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SSP valorada por el investigador en comparación con el gefitinib en el análisis principal (mediana de 19,1 meses y 9,7 meses, respectivamente; cociente de riesgos instantáneos [HR, por sus siglas en inglés] = 0,46; IC del 95 %: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). En el momento del análisis principal, la mediana de la duración del seguimiento fue de 20,5 meses en el grupo de Aumsega y de 20,7 meses en el grupo del gefitinib.

Se realizó un análisis actualizado con la FLID de 6 de agosto 2021, que coincidió con el análisis principal. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 26,2 meses en el grupo del aumolertinib y de 26,3 meses en el grupo del gefitinib.

En la tabla 3 se presentan los datos actualizados para la SSP valorada por el investigador, la TRO y la DR.

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio AENEAS conforme a la valoración del investigador

Parámetro de eficacia	Aumsega	Gefitinib
Supervivencia sin progresión		
Número de sujetos con acontecimientos (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Mediana de la SSP en meses (IC del 95 %)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
RRI (IC del 95 %) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Tasa de respuesta objetiva [‡]		
TRO, % (IC del 95 %)	74,8 (68,4; 80,4)	72;1 (65,6; 78,0)
Respuesta completa (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Respuesta parcial (%)	159 (74,3)	154 (71,6)

¹ Se utilizó la prueba cobas[®] EGFR Mutation Test v2 para identificar mutaciones en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen *EGFR* en muestras de tejido y de plasma. Se utilizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en tiempo real como prueba diagnóstica para selección terapéutica para facilitar la selección de sujetos con CPNM para el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa del EGFR.

Parámetro de eficacia	Aumseqa	Gefitinib
Duración de la respuesta [‡]		
Mediana de la DR en meses (IC del 95 %)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

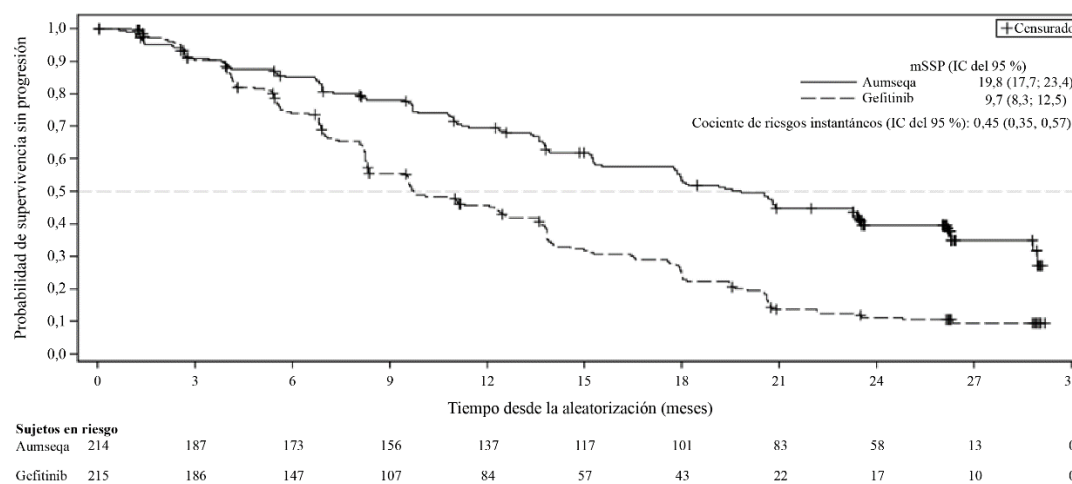
Nota: [1] Modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado.

IC: intervalo de confianza; RRI: razón de riesgos instantáneos; NP: no procede/no disponible.

[‡]Los datos para la TRO y la DR se basan en una respuesta no confirmada.

En la figura 1 se presenta un gráfico de Kaplan-Meier de la SSP valorada por el investigador en el estudio AENEAS.

Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (SSP) valorada por el investigador en el estudio AENEAS*[§]



*Conjunto de análisis completo (CAC)

§ La fecha límite para la inclusión de datos (FLID) es el 6 de agosto de 2021.

En un análisis posterior con la FLID de 30 de septiembre de 2022, había fallecido un total de 109 sujetos (50,9 %) en el grupo de tratamiento con aumolertinib y 126 sujetos (58,6 %) en el grupo de tratamiento con gefitinib. La mediana de la supervivencia global (SG) en la FLID actualizada fue de 39,16 meses en el grupo del aumolertinib y de 31,15 meses en el grupo del gefitinib.

Análisis (a posteriori) del sistema nervioso central (SNC)

De los 429 sujetos, 106 sujetos (51 en el grupo de Aumseqa y 55 en el grupo del gefitinib) tenían metástasis cerebrales al inicio del estudio identificadas y confirmadas por el comité de revisión independiente (CRI). En este grupo de sujetos, excluidos 7 sujetos que recibieron radioterapia (RT) en los 3 meses previos al inicio del tratamiento del estudio, la TRO fue del 60,4 % (IC del 95 %: 45,3, 74,2) para Aumseqa frente al 47,1 % (IC del 95 %: 32,9, 61,5) para el gefitinib.

Sujetos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del gen EGFR tratados previamente en el estudio de fase 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

En el estudio HS-10296-12-01 (APOLLO), un estudio (parte 3, prolongación de la dosis) de un solo grupo y abierto, se evaluó la seguridad y la eficacia de Aumseqa a la dosis recomendada de 110 mg una vez al día en sujetos portadores de la mutación T790M. Los sujetos tenían que tener un resultado positivo en el análisis de la mutación T790M realizado por el laboratorio central² utilizando una muestra de biopsia obtenida tras la progresión de la enfermedad después del tratamiento con TKI del EGFR más reciente. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la TRO valorada por el CRI.

² Se utilizó la prueba cobas® EGFR Mutation Test v2 para identificar mutaciones en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen EGFR en muestras de tejido y de plasma. Se utilizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en tiempo real como prueba diagnóstica para selección terapéutica para facilitar la selección de sujetos con CPNM para el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa del EGFR.

Sujetos (n = 244) de entre 27 y 87 años (mediana 61,0 años, con el 37,3 % de los sujetos $\geq$ 65 años) recibieron Aumsega una vez al día. De ellos, 142 (58,2 %) eran mujeres y 102 (41,8 %) eran hombres; 178 (73,0 %) no habían fumado nunca, 4 eran fumadores activos (1,6 %) y 62 (25,4 %) habían dejado de fumar. Todos los tumores de los sujetos tenían la mutación T790M, incluidos los 155 sujetos (63,5 %) con la delección del exón 19, 85 sujetos (34,8 %) con una mutación L858R y 4 sujetos (1,6 %) con otras mutaciones del gen *EGFR*. Ochenta y cinco sujetos (34,8 %) tenían una puntuación del estado funcional del ECOG de 0 y 159 (65,2 %) tenían una puntuación de 1. Noventa sujetos (36,9 %) tenían metástasis cerebrales.

La TRO valorada por el CRI fue del 65,6 % (IC del 95 %: 59,2, 71,5) en el análisis principal. Con un seguimiento a largo plazo adicional de 31 meses después del análisis principal, la TRO valorada por el CRI fue del 68,9 % (IC del 95 %: 62,6, 74,6). Los análisis a largo plazo notificaron una mediana de la DR de 15,1 meses (IC del 95 %: 12,9, 16,6) valorada por el CRI.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el aumolertinib se absorbió rápidamente y la mediana de su concentración plasmática máxima fue de entre 4 y 6 horas después de la administración de dosis únicas y múltiples. La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de su metabolito activo principal HAS-719 se observó entre 4 y 6 horas después de la dosis tras la administración de dosis múltiples. Las exposiciones (AUC) y la C_{max} del aumolertinib y de HAS-719 aumentaron de manera ligeramente subproporcional en el intervalo de dosis de 55 a 220 mg. Las concentraciones en estado de equilibrio de aumolertinib se alcanzaron en 8 días, con una acumulación de aproximadamente 1,8 veces en el AUC después de la administración una vez al día. Las concentraciones en estado de equilibrio de HAS-719 se alcanzaron en 15 días, con una acumulación de aproximadamente 4,6 veces en el AUC después de la administración una vez al día de aumolertinib.

En la tabla 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos del aumolertinib y de HAS-719 con dosis múltiples.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos del aumolertinib y de HAS-719 con dosis múltiples tras la administración oral de aumolertinib a dosis de 110 mg en adultos con CPNM

Parámetro*	Aumolertinib Media (% CV) (N = 237)	HAS-719 Media (% CV) (N = 237)
C_{max} (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC_{tau} (ng×h/ml)	6 602 (53)	2 468 (36)
C_{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

*Basado en un análisis no compartimental a partir de la parte 3, parte de prolongación de la dosis, del estudio de fase 1/2
 AUC_{tau} = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el momento cero hasta el final del intervalo de administración; C_{max} = concentración máxima; C_{min} = concentración mínima; CV = coeficiente de variación.

Efectos de los alimentos

De acuerdo con un estudio de farmacocinética clínica, los alimentos no alteran la biodisponibilidad del aumolertinib de forma clínicamente significativa (el AUC aumentó en un 20 % [IC del 90 % 10, 30], sin cambios en la C_{max}).

Distribución

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución aparente del aumolertinib en sujetos con CPNM en estado de equilibrio fue de 875 l. *In vitro*, la unión a proteínas plasmáticas del aumolertinib y de HAS-719 es alta ($\geq 99,5$ %). Se observó que el aumolertinib se une a la albúmina y a la glicoproteína α -ácida sin dependencia de la concentración a concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*. La razón sangre/plasma del aumolertinib en los seres humanos fue < 1 , lo que indica una distribución limitada en los eritrocitos.

Biotransformación

El aumolertinib es metabolizado principalmente por la isoenzima del citocromo P450 CYP3A4, con contribuciones menores de las isoenzimas CYP3A5, CYP1A2 y CYP2A6. HAS-719 es un metabolito activo circulante principal que se forma por N-desmetilación.

Eliminación

Tras una administración oral única de una dosis de 110 mg de aumolertinib en seres humanos, aproximadamente el 85 % de la dosis administrada se eliminó en las heces en forma de aumolertinib y sus metabolitos, mientras que aproximadamente el 5 % de la dosis se eliminó en la orina. La semivida terminal media del aumolertinib y de HAS-719 fue de aproximadamente 31 y 55 horas, respectivamente.

Información adicional sobre interacciones farmacológicas

Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* han demostrado que el aumolertinib no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y MATE2-K.

De acuerdo con los estudios *in vitro*, el aumolertinib no inhibió OATP1B3, OAT3, MATE2-K o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP). El aumolertinib es un inhibidor débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, del transportador de aniones orgánicos (OAT)1 y de OCT2 *in vitro*. Considerando la C_{max} del aumolertinib después de una dosis de 110 mg una vez al día, no se prevé que las interacciones farmacológicas entre el aumolertinib y los sustratos de OATP1B1, OAT1 y OCT2 sean clínicamente relevantes.

De acuerdo con los estudios *in vitro*, el aumolertinib es un sustrato de la gpP y de las proteínas de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

De acuerdo con los estudios *in vitro*, el aumolertinib es un inhibidor de BCRP; sin embargo, no se prevé que las interacciones farmacológicas entre el aumolertinib y los sustratos de BCRP sean clínicamente relevantes teniendo en cuenta un análisis de farmacocinética de base fisiológica (FCBF).

Interacciones con enzimas metabolizadoras de fármacos

De acuerdo con los estudios *in vitro*, el aumolertinib no inhibió las enzimas principales del citocromo P450 humano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 [2 sustratos]).

In vitro, el aumolertinib indujo la expresión de CYP1A2; sin embargo, no se prevé que este efecto sea clínicamente relevante. *In vitro*, el aumolertinib indujo la expresión de CYP3A4 y fue un inhibidor dependiente del tiempo de las isoenzimas CYP3A. El aumolertinib disminuyó la exposición al midazolam (un sustrato sensible de las isoenzimas CYP3A) en aproximadamente el 27 % en un estudio clínico, por lo que se considera un inductor débil de las isoenzimas CYP3A (ver sección 4.5).

Se observó que el aumolertinib es un inhibidor de UGT1A1 y UGT2B7 *in vitro*. Considerando las concentraciones C_{max} en estado de equilibrio después de una dosis diaria de 110 mg, no es probable que esto sea clínicamente relevante. No se pueden descartar interacciones intestinales; no obstante, se desconoce el impacto clínico.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, peso corporal y origen étnico

En un análisis de farmacocinética poblacional, no se identificó ninguna relación clínicamente significativa entre la exposición en estado de equilibrio (AUC_{ss}) y la edad del paciente (intervalo: entre 27 y 89 años), el sexo (60 % mujeres), el origen étnico y el peso corporal (intervalo: entre 37 y 106 kg).

La mayoría de los voluntarios sanos y de los sujetos participantes en los estudios realizados hasta ahora han sido de origen étnico chino. Sin embargo, los datos de un estudio puente de farmacocinética de dosis únicas en voluntarios sanos no mostraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del aumolertinib entre los sujetos chinos y no chinos (incluidos sujetos de raza blanca, de raza negra/afroamericanos e hispanos/latinos). Un estudio adicional de farmacocinética en estado de equilibrio en sujetos europeos con CPNM no mostró diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas del aumolertinib y su metabolito HAS-719 entre los sujetos chinos y no chinos (de raza blanca).

Insuficiencia hepática

El metabolismo hepático es la vía principal de eliminación del aumolertinib, y la isoenzima CYP3A4 es la principal enzima que cataliza la biotransformación del aumolertinib. En los estudios clínicos, la C_{max} y el AUC disminuyeron en hasta un 54 % y un 31 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y en aproximadamente un 64 % y un 50 % en los sujetos con insuficiencia hepática grave, respectivamente, en comparación con los controles sanos. Sin embargo, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la exposición al aumolertinib libre en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh).

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional, no se identificó ningún efecto de la función hepática (valorada por los marcadores de la función hepática AST, ALT, albúmina y bilirrubina total y por la categoría de insuficiencia hepática del National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG, Grupo de trabajo de disfunción orgánica del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos]) en la exposición al aumolertinib.

Insuficiencia renal

Los datos de los estudios clínicos indican que el aclaramiento renal del aumolertinib es insignificante. Por consiguiente, no se prevé que la reducción de la función renal altere la farmacocinética del aumolertinib.

En un análisis de farmacocinética poblacional, las exposiciones al aumolertinib y a HAS-719 fueron similares en sujetos con insuficiencia renal leve ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min), en sujetos con insuficiencia renal moderada ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min) y en pacientes con una función renal normal ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). No se ha evaluado el aumolertinib en sujetos con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) o insuficiencia renal terminal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y/o perros comprendieron efectos en la piel, el tracto gastrointestinal, la boca, los ojos, las glándulas mamarias masculinas, el hígado y los pulmones, que coincidían con la farmacología de la inhibición del EGFR. Los hallazgos observados no proporcionaron márgenes de seguridad en relación con la exposición

clínicamente relevante. Las reacciones adversas en órganos diana a dosis toleradas generalmente se resolvieron total o parcialmente durante o al final de la fase de recuperación de la toxicidad crónica.

Los datos preclínicos indican que el aumolertinib y su metabolito (HAS-719) inhiben el canal h-ERG, y no se pueden descartar efectos de prolongación del intervalo QTc (ver las secciones 4.4 y 4.8).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con aumolertinib. Los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que no se prevé que el aumolertinib sea fototóxico.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de fertilidad en ratas en el que la administración se inició antes de la implantación, se observaron disminuciones del número medio de cuerpos lúteos, sitios de implantación y fetos vivos a una dosis de 100 mg/kg junto con un aumento de las pérdidas postimplantacionales. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los parámetros relativos al esperma. Considerando también algunos datos publicados que refieren una subfertilidad de ratones que carecen de la expresión de Egfr, el tratamiento con aumolertinib podría alterar la fertilidad femenina. Se observó que los niveles de exposición a la dosis de 30 mg/kg que carecían de efectos sobre la fertilidad en ratas son similares a los alcanzados en pacientes a la dosis máxima recomendada.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, no se observó ningún efecto relacionado con el aumolertinib en el desarrollo embriofetal a dosis de hasta 100 mg/kg (que corresponden a 3,4 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en los seres humanos).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, los animales recibieron dosis de entre 5 y 30 mg/kg diarios que corresponden a niveles de exposición inferiores (entre 0,1 y 0,6 veces) a los alcanzados en pacientes a la dosis máxima recomendada. Se observó toxicidad materna a todos los niveles de dosis. En particular, se observó muerte materna y aborto espontáneo a dosis ≥ 15 mg/kg y parto prematuro a una dosis de 30 mg/kg. Se observó mortalidad fetal a todos los niveles de dosis, con una disminución en el número de fetos vivos a una dosis de 30 mg/kg. El examen de los fetos mostró efectos relacionados con el tratamiento en el desarrollo esternal fetal (disminución de la velocidad de osificación a todas las dosis y disminución del número de esternones a dosis ≥ 15 mg/kg), así como un aumento de las anomalías en la arborización arterial (a todas las dosis).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Lactosa
Fumarato de estearilo y sodio (E485)
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco con un cierre de seguridad a prueba de niños termosellado de aluminio, una bolsa de desecante de gel de sílice en su interior y una cápsula de cierre de polipropileno (PP) de color blanco.

Cada frasco contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

Cada caja contiene un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2006/001

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Aumseqa 55 mg comprimidos recubiertos con película
aumolertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante ni extraerlo del frasco.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2006/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

aumsega 55 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aumsega 55 mg comprimidos recubiertos con película
aumolertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2006/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Aumseqa 55 mg comprimidos recubiertos con película aumolertinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Aumseqa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aumseqa
3. Cómo tomar Aumseqa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aumseqa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aumseqa y para qué se utiliza

Aumseqa contiene el principio activo aumolertinib, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de las proteína-quinasas que se usan para tratar el cáncer. Aumseqa se usa para tratar a adultos con cáncer pulmonar no microcítico que tienen ciertos cambios (mutaciones) en el gen que codifica el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

Aumseqa se usa si el cáncer es localmente avanzado o se ha extendido a otras partes del cuerpo. Se puede usar:

- como primer medicamento que recibe usted para el cáncer cuando su cáncer tiene mutaciones llamadas mutaciones activadoras del gen *EGFR*, o
- si ya ha recibido tratamiento para el cáncer con otros inhibidores de las proteína-quinasas y su cáncer tiene la mutación T790M del gen *EGFR*.

Cómo actúa Aumseqa

En las células del cáncer de pulmón, la proteína EGFR a menudo está hiperactiva debido a mutaciones génicas, lo cual causa un crecimiento incontrolado de las células cancerosas. Aumseqa actúa bloqueando el EGFR cuando este contiene mutaciones específicas. Esto podría ayudar a ralentizar o detener el crecimiento de su cáncer de pulmón. También podría ayudar a reducir el tamaño del tumor.

Si tiene cualquier duda sobre cómo actúa este medicamento o por qué se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aumseqa

No tome Aumseqa

- si es alérgico al aumolertinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene o ha tenido:
 - o un trastorno del ritmo del corazón, como un latido cardíaco anormalmente rápido o irregular o un trastorno llamado prolongación del intervalo QT;
 - o familiares consanguíneos que han tenido un ritmo cardíaco anormalmente rápido o irregular o que han fallecido de forma súbita por problemas cardíacos.

Informe a su médico si cumple alguno de los criterios anteriores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Aumseqa si:

- ha tenido inflamación de los pulmones;
- ha tenido problemas de corazón o la tensión arterial alta: su médico lo vigilará de cerca;
- ha tenido un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo;
- tiene antecedentes de enfermedad renal o hepática: su médico le hará pruebas para medir el funcionamiento de sus riñones y de su hígado y es posible que continúe haciendo un seguimiento del mismo durante el tratamiento.

Si cumple alguno de los criterios anteriores (o no está seguro), informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento.

Informe inmediatamente a su médico durante el tratamiento con este medicamento si:

- tiene una dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre;
- tiene un latido cardíaco rápido o irregular, mareo, aturdimiento, molestias en el pecho, falta de aliento o desmayo;
- tiene diarrea o vómitos intensos;
- tiene dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente, problemas para mover los brazos o las piernas, orina oscura de color similar al del té o disminución de la micción: estos podrían ser signos de que sus músculos se están inflamando intensamente.

Niños y adolescentes

No dé Aumseqa a niños o adolescentes, ya que no se sabe si Aumseqa es seguro y eficaz en personas menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Aumseqa

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye plantas medicinales y medicamentos no sujetos a prescripción médica. El motivo es que Aumseqa puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa Aumseqa.

Aumseqa puede afectar a la eficacia de los siguientes medicamentos y/o aumentar los efectos adversos de estos medicamentos, o estos medicamentos podrían afectar a los efectos adversos de Aumseqa.

Pregunte a su médico o farmacéutico por los medicamentos que está tomando, en particular:

- verapamilo, que se usa para la hipertensión arterial y para controlar el dolor en el pecho;
- posaconazol, itraconazol, voriconazol, ketoconazol y fluconazol, que se usan para tratar infecciones por hongos;
- ritonavir, cobicistat, nelfinavir y lopinavir, que se usan para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA);
- claritromicina, que se usa para tratar infecciones bacterianas;
- dabigatrán, que se usa para prevenir los coágulos de sangre;
- fexofenadina, que se usa para tratar los síntomas alérgicos;
- digoxina, que se usa para el latido cardíaco irregular u otros problemas de corazón;
- colchicina, que se usa para aliviar los síntomas de la gota;

- nefazodona, que se usa para tratar la depresión;
- metformina, que se usa para tratar la diabetes de tipo 2.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Aumseqa. Pregunte a su médico o farmacéutico por los medicamentos que está tomando:

- fenitoína sódica, carbamazepina y fenobarbital, que se usan para las convulsiones;
- rifampicina y rifabutina, que se usan para la tuberculosis y para tratar la meningitis bacteriana;
- hierba de san Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*), un producto de herbolario que se usa para la depresión;
- bosentán, que se usa para la hipertensión pulmonar;
- mitotano, que se usa para tratar la enfermedad de Cushing;
- efavirenz, que se usa para tratar la infección por el VIH/SIDA.

Si está tomando alguno de los medicamentos mencionados anteriormente, informe a su médico antes de empezar a tomar Aumseqa.

Su médico comentará con usted opciones de tratamiento apropiadas.

Toma de Aumseqa con alimentos y bebidas

Debe evitar beber zumo de pomelo durante el tratamiento con Aumseqa, ya que puede aumentar los efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debido a que puede haber riesgo de que Aumseqa cause daños al feto, no debe quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

Si puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento con Aumseqa. Esto se debe a que este medicamento puede permanecer en su cuerpo durante cierto tiempo.

Aumseqa puede interferir en la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. Comente con su médico los métodos anticonceptivos más adecuados.

Si se queda embarazada durante el tratamiento, informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá con usted si debe seguir tomando Aumseqa.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con este medicamento. Esto se debe a que no se sabe si el medicamento podría pasar a la leche materna y si existe un riesgo para su bebé. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Aumseqa y durante 4 semanas después de la finalización del tratamiento con Aumseqa.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Aumseqa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede experimentar cansancio y mareo. Si experimenta cansancio y/o mareo, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Aumseqa contiene lactosa

Aumseqa contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Aumseqa contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. **Cómo tomar Aumseqa**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad tomar

La dosis recomendada es dos comprimidos de 55 mg una vez al día.

En caso necesario, es posible que su médico reduzca la dosis a un comprimido de 55 mg al día o que interrumpa temporalmente el tratamiento. Es importante que informe a su médico sobre los efectos adversos que experimente.

Cómo tomar este medicamento

- Los comprimidos de Aumseqa se toman por la boca.
- Trague el comprimido entero con un poco de agua. No triture ni mastique los comprimidos, ya que estos comprimidos se han desarrollado para tragarlos enteros.
- Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
- Tome Aumseqa todos los días aproximadamente a la misma hora.

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si tiene dificultad para tragar los comprimidos.

Si toma más Aumseqa del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Es posible que necesite ayuda médica.

Si olvidó tomar Aumseqa

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si tiene que tomar la siguiente dosis menos de 12 horas después, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis normal a la hora programada.

No tome una dosis doble (es decir, dos veces dos comprimidos) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Aumseqa

Es importante que tome este medicamento todos los días durante el tiempo que el médico le haya recetado.

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Si experimenta alguno de los efectos adversos siguientes, interrumpa el tratamiento con el medicamento y solicite ayuda médica inmediatamente:

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Inflamación pulmonar. Aumseqa puede causar inflamación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis), que en algunas personas puede ser mortal. Los síntomas pueden incluir:
 - o dificultad repentina para respirar junto con tos y fiebre
 - o falta de aliento en reposo o que empeora con el esfuerzo
 - o tos seca que no desaparece

- Coágulos de sangre. Aumseqa puede causar un coágulo de sangre en un pulmón (embolia pulmonar). Los síntomas pueden variar enormemente, e incluyen:
 - o falta de aliento
 - o dolor en el pecho
 - o tos con sangre

También se pueden formar coágulos de sangre en otras partes del cuerpo. Los signos y síntomas incluyen:

- o latido cardíaco rápido o irregular
 - o aturdimiento
 - o sudoración excesiva
 - o fiebre
 - o dolor o hinchazón en la pierna
 - o piel sudorosa
- Cambios en el ritmo cardíaco. Aumseqa puede afectar a la actividad eléctrica del corazón, lo cual en algunas personas puede llegar a ser un trastorno cardíaco potencialmente grave. Esto puede causar:
 - o latido cardíaco muy rápido o irregular que causa desmayo
 - o mareo
 - o aturdimiento
 - o molestias en el pecho
 - o falta de aliento

El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede ser mayor en las personas que tienen un trastorno cardíaco existente o que toman otros medicamentos.

- Inflamación muscular y daños musculares. Aumseqa puede causar inflamación o destrucción del tejido muscular, que pueden dar lugar a lesión de los riñones. Los síntomas de los daños musculares incluyen:
 - o dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente
 - o problemas para mover los brazos o las piernas
 - o orina oscura de color similar al del té
 - o disminución de la micción

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- *Insuficiencia cardíaca o problemas con el músculo cardíaco.* Aumseqa puede afectar a la eficacia con la que el corazón bombea la sangre. Los signos y síntomas incluyen:
 - o aumento de los latidos cardíacos
 - o falta de aliento en reposo
 - o agotamiento y cansancio
 - o hinchazón en las piernas, los tobillos y los pies

El riesgo de estos problemas cardíacos puede ser mayor en las personas que tienen un trastorno cardíaco existente o que toman otros medicamentos.

Interrumpa el tratamiento con Aumseqa y acuda inmediatamente a un médico o enfermero si nota alguno de los efectos adversos graves anteriormente mencionados.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- nivel anormal de enzimas hepáticas como aspartato-aminotransferasa (AST) aumentada y alanina-aminotransferasa (ALT) aumentada, enzimas que normalmente están presentes en la sangre en niveles bajos y cuyo aumento puede ser un signo de enfermedad o daño del hígado
- anemia, un trastorno en el que no hay suficientes eritrocitos (glóbulos rojos) sanos para transportar una cantidad suficiente de oxígeno a los tejidos del cuerpo

- tos, goteo nasal, dolor de garganta por infección de los senos nasales, las amígdalas o la faringe
- sensación de ardor al orinar, micción frecuente, necesidad urgente frecuente de orinar, dolor o presión en la espalda o en la parte inferior del abdomen, sangre en la orina, orina turbia, oscura o de olor extraño o fuerte, mezclada con sangre en algunos casos
- disminución del recuento de plaquetas, células que ayudan a que la sangre coagule
- disminución del recuento de leucocitos (glóbulos blancos), células que combaten las enfermedades
- diarrea
- aumento de la bilirrubina en la sangre, que puede ser un signo de enfermedad o daño del hígado
- aumento de la creatina-fosfoquinasa (CPK) en la sangre, que puede ser un signo de daño muscular
- aumento de los niveles de creatinina en la sangre, que puede ser un signo de un problema de los riñones
- disminución de los niveles de sodio o potasio en la sangre, que puede hacer que experimente náuseas y vómitos, dolor de cabeza, confusión, inquietud e irritabilidad, debilidad muscular, calambres musculares, coma o convulsiones
- llagas en la boca
- erupción cutánea
- prurito, una sensación desagradable en la piel que provoca el deseo de rascarse
- vómitos

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- tensión arterial mayor de lo normal
- nivel anormalmente alto de ácido úrico en la sangre, que puede causar hinchazón y dolor en las articulaciones
- apetito disminuido
- ojos secos, visión borrosa
- aumento de la lactato-deshidrogenasa en la sangre, que puede ser un signo de algún tipo de daño de los tejidos o enfermedad
- niveles elevados de gamma-glutamyltransferasa, que podrían indicar problemas de hígado, páncreas o riñones
- disminución del recuento de linfocitos, un tipo de leucocitos, que puede causar una disminución de la capacidad para combatir las infecciones
- náuseas
- aumento del nivel de proteínas en la orina, que puede causar orina espumosa y que puede ser un signo de un problema de los riñones
- piel seca
- erupción cutánea con picor y enrojecimiento
- hinchazón y pus alrededor de las uñas, uñas engrosadas o con un cambio de coloración
- bronquitis y neumonía, infecciones de los pulmones
- conjuntivitis, una infección de los ojos

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- molestias o sensación de cuerpo extraño en los ojos
- enrojecimiento de los ojos
- cambios en el blanco de los ojos que hacen que la visión no sea clara
- hinchazón en uno o ambos párpados
- bultos rojos y dolorosos a la palpación en la piel
- enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies
- granos o pústulas alrededor de un cabello o folículo

Póngase en contacto con su médico o enfermero si nota alguno de los efectos adversos anteriormente mencionados.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aumseqa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

El frasco de comprimidos debe contener un desecante que ayuda a mantener secos los comprimidos. Si este falta o el disco de aluminio situado debajo de la cápsula de cierre está abierto o roto al abrir el frasco por primera vez, póngase en contacto con su farmacéutico, quien le aconsejará acerca de qué hacer.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aumseqa

- El principio activo es aumolertinib. Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina (E460), carboximetilalmidón sódico (tipo A), lactosa, fumarato de estearilo y sodio (E485), estearato de magnesio (E572), alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172) (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de 7 mm, redondos, biconvexos, de color amarillo, grabados con “E1” por una cara y lisos por la otra.

Cada caja contiene un frasco de plástico con 60 comprimidos recubiertos con película y un desecante. No trague el desecante. No lo extraiga del frasco.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

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