

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aumseqa 55 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient l'équivalent de 55 mg d'aumolertinib sous la forme de mésylate d'aumolertinib.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 15,3 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé à libération immédiate, de couleur jaune clair, de forme ronde, mesurant 7 mm et portant l'inscription « E1 » marquée en creux sur une face et rien de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aumseqa est indiqué en monothérapie pour :

- le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé dont les tumeurs présentent des mutations de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution (L858R) dans l'exon 21 (pour la sélection des patients sur la base des biomarqueurs, voir la rubrique 4.2) ;
- le traitement des patients adultes atteints de CBNPC avancé positif à la mutation T790M de l'EGFR (pour la sélection des patients sur la base des biomarqueurs, voir la rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Aumseqa doit être instauré par un médecin expérimenté en matière d'utilisation des médicaments anticancéreux.

Sélection des patients

Le statut de mutation de l'EGFR dans les échantillons tumoraux ou plasmatiques doit être évalué à l'aide d'un test de diagnostic *in vitro* disposant du marquage CE et prévu à cet effet. Si le test de diagnostic *in vitro* avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé devra être utilisé (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée d'Aumseqa est de 110 mg (2 comprimés de 55 mg) une fois par jour.

La prise de ce médicament devra être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli d'une dose

Si une dose d'Aumseqa a été oubliée, elle doit être prise le jour même, dès que le patient s'en aperçoit. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Le patient ne doit pas prendre deux doses d'un coup pour compenser une dose oubliée.

Allongement de l'intervalle QTc

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'instauration du traitement, au moins une fois durant les 3 premières semaines du traitement, puis régulièrement par la suite, selon les indications cliniques. Les anomalies de l'intervalle QTc devront être prises en charge rapidement (voir le tableau 1 et la rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires et des pathologies susceptibles d'affecter la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), la fonction cardiaque devra être surveillée avec, au minimum, une évaluation de la FEVG avant l'instauration du traitement et pendant le traitement par Aumseqa (voir rubrique 4.4).

Co-administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4

Si l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le jus de pamplemousse, la clarithromycine, l'itraconazole ou le lopinavir) ne peut être évitée, la dose d'Aumseqa devra être réduite en passant de 110 mg à 55 mg (voir rubrique 4.5).

Modifications de la dose en cas d'effets indésirables

Il pourra être nécessaire de suspendre l'administration et/ou de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement, selon la sécurité et la tolérance propres au patient.

Si une diminution de la dose est nécessaire, la posologie devra être réduite en passant de 110 mg (2 comprimés) à 55 mg (1 comprimé) une fois par jour.

Les modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Modifications recommandées de la dose d'Aumseqa en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
Pneumopathie interstitielle	Tout grade	Arrêter définitivement le traitement par Aumseqa.
Allongement de l'intervalle QTc	Allongement de l'intervalle QTc > 480 à ≤ 500 ms (grade 2)	Suspendre le traitement par Aumseqa pendant un maximum de 2 semaines. Si l'intervalle QTc n'est pas revenu à ≤ 480 ms, arrêter définitivement le traitement par Aumseqa. Si l'intervalle QTc revient à ≤ 480 ms ou à sa valeur initiale à 30 ms près, reprendre le traitement à 110 mg.

		Surveiller l'ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines après le retour à ≤ 480 ms. Surveiller les taux d'électrolytes et apporter une supplémentation en cas d'indication clinique. Passer en revue et ajuster les traitements concomitants ayant des effets connus d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).
	Allongement de l'intervalle QTc à > 500 ms ou de > 60 ms par rapport à la valeur initiale (grade 3)	Suspendre le traitement par Aumsega pendant un maximum de 2 semaines. Si l'intervalle QTc n'est pas revenu à ≤ 480 ms ou à sa valeur initiale à 30 ms près, arrêter définitivement le traitement par Aumsega. Si l'intervalle QTc revient à ≤ 480 ms : • reprendre le traitement à la dose de 110 mg après la première occurrence. • reprendre le traitement à la dose de 55 mg après la seconde occurrence ou après la première occurrence chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). Arrêter définitivement le traitement par Aumsega si les symptômes/signes réapparaissent à tout moment avec la dose réduite (55 mg). Surveiller l'ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines après le retour de l'intervalle QTc à ≤ 480 ms. Surveiller les taux d'électrolytes et apporter une supplémentation en cas d'indication clinique. Passer en revue et ajuster les traitements concomitants ayant des effets connus d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).
	Allongement associé à des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'autres arythmies graves	Arrêter définitivement le traitement par Aumsega.
Insuffisance cardiaque	Diminution absolue, asymptomatique, de la FEVG > 10 % par rapport	Suspendre le traitement par Aumsega pendant un maximum de 2 semaines.

	à la valeur initiale ou à un niveau inférieur à 50 %	Si la FEVG revient à son niveau initial ou à $\geq 50\%$: • reprendre le traitement à la dose de 110 mg après la première occurrence. • reprendre le traitement à la dose de 55 mg après la seconde occurrence. Arrêter définitivement le traitement par Aumseqa si les symptômes/signes réapparaissent à tout moment avec la dose réduite (55 mg).
	Insuffisance cardiaque congestive symptomatique	Arrêter définitivement le traitement par Aumseqa.
Créatine phosphokinase (CPK) sanguine augmentée / rhabdomyolyse	Grade 3 avec symptômes musculaires (sensibilité musculaire, contractions musculaires ou myalgie, par exemple)	Suspendre le traitement par Aumseqa pendant un maximum de 2 semaines. Si les symptômes musculaires se résolvent et que l'augmentation de la CPK sanguine est de grade ≤ 3 : • reprendre le traitement à la dose de 110 mg après la première occurrence. • reprendre le traitement à 55 mg après la seconde occurrence. Arrêter définitivement le traitement par Aumseqa si les symptômes/signes réapparaissent à tout moment avec la dose réduite (55 mg). Si les symptômes musculaires ne se résolvent pas et que l'augmentation de la CPK ne revient pas à un grade ≤ 2, arrêter définitivement le traitement par Aumseqa.
	Grade 4 avec ou sans symptômes musculaires (sensibilité musculaire, contractions musculaires ou myalgie, par exemple)	Suspendre le traitement par Aumseqa pendant un maximum de 2 semaines. Si les symptômes musculaires se résolvent et que l'augmentation de la CPK sanguine est de grade ≤ 3, reprendre le traitement à la dose de 55 mg après la première occurrence. Arrêter définitivement le traitement par Aumseqa si les symptômes/signes réapparaissent à tout moment avec cette dose. Si les symptômes musculaires ne se résolvent pas et que l'augmentation de la CPK reste de grade ≥ 3, arrêter définitivement le traitement par Aumseqa.
Autres effets indésirables	Grade ≥ 3	Suspendre le traitement par Aumseqa pendant un maximum de 2 semaines. Si l'effet indésirable revient à un grade ≤ 2 :

		• reprendre le traitement à la dose de 110 mg après la première occurrence • reprendre le traitement à la dose de 55 mg après la seconde occurrence. Arrêter définitivement le traitement par Aumseqa si les symptômes/signes réapparaissent à tout moment avec la dose réduite (55 mg). Si l'effet indésirable ne revient pas à un grade ≤ 2, arrêter définitivement le traitement par Aumseqa.
--	--	--

Grade = sévérité évaluée sur la base des critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

CPK = créatine phosphokinase ; ECG = électrocardiogramme ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ;

QTc = intervalle QT corrigé

Populations particulières

Aucune modification de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge du patient, de son poids, de son sexe, de son origine ethnique ou de son statut tabagique (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

D'après les études cliniques, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

D'après les études cliniques et l'analyse pharmacocinétique (PK) de population, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'aumolertinib n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale. La prudence est de rigueur en cas d'utilisation d'Aumseqa chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Aumseqa chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit être pris par voie orale.

Les deux comprimés de 55 mg doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans être mâchés ni écrasés.

Aumseqa doit être pris à peu près à la même heure chaque jour. Il peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Syndrome du QT long congénital (voir rubrique 4.4).

Antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou d'arythmies ventriculaires polymorphes (voir rubrique 4.4).

Intervalle QT/QTc > 500 ms, indépendamment de la méthode de correction (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Évaluation du statut de mutation de l'EGFR

Lorsque l'utilisation d'Aumseqa est envisagée pour traiter des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, il est nécessaire de déterminer le statut de mutation de l'EGFR. Un test validé des mutations de l'EGFR doit être réalisé soit sur l'ADN tumoral issu d'un échantillon tissulaire, soit sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de plasma.

La mise en évidence d'un statut de mutation positif de l'EGFR à l'issue du test sur échantillon tissulaire ou plasmatique indique que le patient est éligible au traitement par Aumseqa. Cependant, si le test est réalisé sur l'ADNtc issu d'un échantillon de plasma et que le résultat est négatif, il est conseillé de procéder à un test sur un échantillon de tissu tumoral dans la mesure du possible, car le test basé sur un échantillon de plasma peut donner des faux négatifs. Seuls des tests dont l'utilité a été démontrée pour la détermination du statut de mutation de l'EGFR doivent être utilisés.

Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc s'est produit chez des patients traités par Aumseqa (voir rubrique 4.8). Une mort subite cardiaque a été rapportée au cours des études cliniques réalisées avec Aumseqa. Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction cardiaque, telles que mesurées par l'ECG au repos, étaient exclus des études cliniques.

Les patients doivent être informés du risque d'allongement de l'intervalle QT, des signes et symptômes associés (palpitations, sensations vertigineuses, syncope ou même arrêt cardiaque) et doivent être invités à contacter immédiatement leur médecin si ces signes et symptômes surviennent.

Un ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement, au moins une fois durant les 3 premières semaines du traitement, puis régulièrement par la suite, selon les indications cliniques. L'intervalle QT corrigé (QTc) doit être inférieur à 480 ms avant l'instauration du traitement et, en présence d'un intervalle QT anormal, les praticiens devront réévaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque lié à l'instauration d'un traitement par Aumseqa (voir rubrique 4.3). En cas d'intervalle QTc prolongé compris entre 480 ms et 500 ms, l'instauration du traitement par Aumseqa devra rester exceptionnelle et s'accompagner d'une étroite surveillance.

Une interruption du traitement et une modification de la dose sont recommandées en cas d'apparition d'un allongement confirmé de l'intervalle QTc à > 480 ms (voir rubrique 4.2). Les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc et qui développent des signes ou symptômes d'arythmies sévères, notamment, mais pas exclusivement, des torsades de pointes et une tachycardie ventriculaire, doivent arrêter définitivement le traitement par Aumseqa et être immédiatement traités suivant le protocole de soins standard.

L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et doit être évitée dans toute la mesure du possible pendant le traitement par Aumseqa. En l'absence d'alternative adéquate, les patients devront être traités avec précaution et l'allongement de l'intervalle QTc devra être étroitement surveillé (voir rubriques 4.2, 4.5 et 4.8).

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies électrolytiques ou utilisant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), l'électrocardiogramme (ECG) et les électrolytes devront être régulièrement contrôlés. En cas de

vomissements et/ou de diarrhée sévères, les anomalies des électrolytes sériques, en particulier l'hypokaliémie/l'hypomagnésémie, doivent être évaluées (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Des cas d'insuffisance cardiaque, dont certains ont engagé le pronostic vital ou été fatals, se sont produits de façon peu fréquente chez des patients traités par Aumseqa (voir rubrique 4.8). Pour être inclus dans les études cliniques, les patients devaient présenter une FEVG > 40 %.

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou des pathologies susceptibles d'affecter la FEVG, la fonction cardiaque devra être surveillée avec, au minimum, une évaluation de la FEVG avant l'instauration du traitement et pendant le traitement par Aumseqa, selon les indications cliniques. Chez les patients développant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique pendant le traitement, une surveillance cardiaque incluant une évaluation de la FEVG devra être envisagée et le traitement par Aumseqa devra être définitivement arrêté (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés chez des patients traités par Aumseqa (voir rubrique 4.8). La pneumopathie interstitielle peut être fatale ou engager le pronostic vital. Les patients présentant des antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle induite par les médicaments, de pneumopathie radique ayant nécessité une corticothérapie, ou tout signe de pneumopathie interstitielle cliniquement active étaient exclus des études cliniques. En cas d'épisodes aigus et/ou d'exacerbations de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux ou fièvre, par exemple) sans cause claire durant le traitement par Aumseqa, les patients devront être évalués afin de rechercher une possible pneumopathie interstitielle. Le traitement devra être suspendu pendant la durée de l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, le traitement par Aumseqa doit être définitivement arrêté et un traitement approprié doit être instauré pour la pneumopathie interstitielle.

Événements thromboemboliques veineux

Des événements thromboemboliques, notamment des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des infarctus cérébraux, ont été rapportés chez des patients traités par Aumseqa, y compris chez des patients recevant des agents anti-thrombotiques (voir rubrique 4.8). Si des signes et symptômes cliniques d'événements thromboemboliques surviennent ou sont suspectés, les patients doivent être rapidement évalués, puis recevoir un traitement approprié. La prise d'Aumseqa doit être suspendue et les patients doivent être stabilisés avant de reprendre le traitement.

Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine et risque de rhabdomyolyse

Des augmentations du taux sanguin de CPK se sont produites au cours des études cliniques à la dose recommandée (voir rubrique 4.8). Bien que l'augmentation du taux sanguin de CPK ait été asymptomatique dans la plupart des cas et n'ait pas conduit à l'arrêt du traitement, des augmentations du taux CPK de grade 3 avec symptômes musculaires et des augmentations de la CPK de grade 4 avec ou sans symptômes musculaires, évocatrices d'une rhabdomyolyse, se sont également produites.

Le taux sanguin de CPK doit être mesuré avant l'instauration du traitement par Aumseqa puis régulièrement pendant le traitement, selon les indications cliniques.

Les patients doivent être invités à signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, toute difficulté à bouger les bras ou les jambes, toute coloration sombre des urines et toute diminution du volume des urines.

L'administration d'Aumseqa en concomitance avec des médicaments pouvant augmenter le taux sanguin de CPK ou avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doit être évitée car elle pourrait

augmenter le risque d'élévation du taux sanguin de CPK et/ou de symptômes musculaires (voir rubrique 4.5).

Si une rhabdomyolyse survient, la prise d'Aumseqa doit être suspendue et un traitement pour la rhabdomyolyse doit être instauré selon les indications cliniques (voir rubrique 4.2).

Co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration d'Aumseqa et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le jus de pamplemousse, la clarithromycine, l'itraconazole ou le lopinavir) ne peut être évitée, la dose d'Aumseqa devra être réduite en passant de 110 mg à 55 mg (voir rubrique 4.5).

Surveillance de routine

Fonction rénale

L'augmentation du taux sanguin de CPK (voir ci-dessus) peut être associée à une insuffisance rénale aiguë. La fonction rénale doit être surveillée avant d'instaurer le traitement par Aumseqa, puis régulièrement pendant le traitement, selon les indications cliniques.

Fonction hépatique

Des anomalies du bilan hépatique (notamment des élévations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et des taux de bilirubine sanguine) ont été observées durant le traitement par l'aumolertinib, y compris des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI) rapportées dans de rares cas. La fonction hépatique doit être surveillée avant d'instaurer le traitement par Aumseqa, puis régulièrement pendant le traitement, selon les indications cliniques. La fréquence de la surveillance pourra être ajustée en fonction de la sévérité des anomalies ou symptômes hépatiques.

Lactose

Aumseqa contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose quotidienne, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de l'aumolertinib

Co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4

L'aumolertinib est principalement métabolisé par les enzymes du CYP3A4. Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses, la co-administration d'aumolertinib et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (itraconazole) a entraîné une augmentation significative de l'exposition à l'aumolertinib (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps [ASC] augmentée d'un facteur 3,7). La co-administration d'Aumseqa et d'inhibiteurs modérés (vérapamil, fluconazole, par exemple) ou puissants (jus de pamplemousse, clarithromycine, itraconazole, lopinavir, par exemple) du CYP3A4 doit être évitée. Si l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'Aumseqa devra être réduite en passant de 110 mg à 55 mg (voir rubrique 4.2).

Co-administration d'inhibiteurs de la BCRP et de la P-gp

D'après les données *in vitro*, l'aumolertinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante d'aumolertinib et de

médicaments qui sont des inhibiteurs de ces protéines de transport doit être évitée car elle pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'aumolertinib. Si l'administration concomitante de ces inhibiteurs est inévitable, une surveillance clinique est recommandée.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de l'aumolertinib

Co-administration d'inducteurs du CYP3A4

Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses, la co-administration d'aumolertinib et d'un puissant inducteur du CYP3A4 (rifampicine) a entraîné une diminution de l'exposition à l'aumolertinib (ASC réduite d'environ 90 %). La co-administration d'Aumsega et d'inducteurs modérés (bosentan, éfavirenz, par exemple) ou puissants (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne sodique, millepertuis, par exemple) du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Effet potentiel de l'aumolertinib sur l'exposition à d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Au cours d'une étude clinique, l'aumolertinib a réduit l'exposition au midazolam (un substrat sensible du CYP3A) d'environ 27 %. L'aumolertinib est donc considéré comme un faible inducteur du CYP3A et pourrait réduire les concentrations des médicaments qui sont des substrats du CYP3A. L'utilisation concomitante de substrats sensibles du CYP3A pour lesquels de faibles modifications de l'exposition pourraient conduire à une perte d'efficacité (certains contraceptifs hormonaux, certains agents utilisés en oncologie ou certains anti-infectieux, par exemple) ou de substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus, fentanyl, par exemple) doit être évitée. Si leur utilisation concomitante ne peut être évitée, la réponse clinique doit être surveillée et un ajustement de la dose du substrat du CYP3A doit être envisagé, conformément aux indications du RCP.

Interactions avec les protéines de transport des médicaments

D'après les études *in vitro*, l'aumolertinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'aumolertinib a augmenté les valeurs moyennes de la concentration maximale à l'état d'équilibre (C_{max}) et de l'ASC de la fexofénadine (substrat sensible de la P-gp) de 86 % et 67 %, respectivement. La prudence s'impose en cas d'administration d'Aumsega avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont des substrats sensibles de la P-gp (digoxine, dabigatran, colchicine, par exemple) et les signes d'une modification de la tolérance due à l'exposition accrue aux médicaments concomitants doivent être surveillés pendant la prise d'Aumsega.

D'après une étude *in vitro*, l'aumolertinib est un inhibiteur de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1 et du transporteur de cations organiques (OCT) 1. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les interactions avec les substrats des transporteurs MATE1 et OCT1 ; par conséquent, les potentiels effets *in vivo* d'une inhibition concomitante des transporteurs MATE1 ou OCT1 par Aumsega ne sont pas connus. La prudence est recommandée en cas d'administration d'aumolertinib en concomitance avec des substrats sensibles des transporteurs MATE1 ou OCT1 à marge thérapeutique étroite.

D'après une étude *in vitro*, l'aumolertinib est un inhibiteur de la BCRP. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les interactions avec la BCRP. Par conséquent, l'administration concomitante d'aumolertinib et de substrats sensibles de la BCRP doit être évitée. Si cette administration concomitante est inévitable, une étroite surveillance clinique est recommandée afin de surveiller l'augmentation de l'exposition ou des effets indésirables du substrat de la BCRP.

Effets des substances actives réduisant la production d'acide gastrique sur l'aumolertinib

Aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'aumolertinib n'est anticipée avec les agents réduisant la production d'acide gastrique, tels que la famotidine ou l'oméprazole. Aumsega peut être administré en concomitance avec des agents réduisant la production d'acide gastrique sans ajustement de la dose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Aumseqa. Les patientes doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace durant le traitement et la poursuivre pendant 4 semaines après la fin du traitement par Aumseqa.

Aumseqa peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Il convient de conseiller aux patientes d'éviter l'utilisation du médicament en concomitance avec des contraceptifs hormonaux combinés (pilule, patch, anneau vaginal, par exemple). Lorsque les femmes utilisent des contraceptifs hormonaux, il convient de conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive (stérilet au cuivre, par exemple) ou une contraception non hormonale complémentaire (préservatifs, par exemple) durant l'utilisation concomitante et la poursuivre pendant 4 semaines après la fin du traitement par Aumseqa.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'aumolertinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement (voir rubrique 5.3). D'un point de vue mécanistique, tous les médicaments ciblant l'EGFR sont potentiellement nocifs pour le fœtus. Au vu de son mécanisme d'action et des données précliniques, Aumseqa ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'aumolertinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par Aumseqa et pendant 4 semaines après la fin du traitement par Aumseqa.

Fertilité

Lors des études effectuées chez l'animal, des effets sur la fertilité ont été observés chez les femelles (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de l'aumolertinib sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aumseqa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue et des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients après l'administration d'Aumseqa. En cas de survenue de ces symptômes, il doit être conseillé aux patients de s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables qui ont été rapportés le plus fréquemment chez les patients traités par Aumseqa sont l'aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée (40,4 %), l'hyponatrémie (37,2 %), l'alanine aminotransférase (ALAT) augmentée (33 %), la CPK sanguine augmentée (31,7 %), la numération leucocytaire diminuée (30,6 %), la numération plaquettaire diminuée (29,4 %), les infections des voies aériennes supérieures (23,3 %) et le rash (22,8 %). L'effet indésirable de grade ≥ 3 qui a été rapporté le plus fréquemment est la CPK sanguine augmentée (7,5 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la thromboembolie veineuse (4,2 %), les infections des voies aériennes inférieures et des poumons (2,8 %) et l'infection des voies urinaires (1,1 %).

Un arrêt du traitement due à des effets indésirables a eu lieu chez 2,2 % des patients. L'effet indésirable ayant conduit le plus fréquemment à l'arrêt du traitement était la pneumopathie interstitielle, chez 0,4 % des patients.

Une suspension du traitement et une réduction de la dose dues à des effets indésirables ont eu lieu respectivement chez 12,1 % et 3,1 % des patients. L'effet indésirable ayant conduit le plus fréquemment à une suspension du traitement ou une réduction de la dose était la CPK sanguine augmentée (chez 6,1 % et 2,0 % des patients, respectivement) ; une suspension du traitement due à l'ALAT augmentée a eu lieu chez 1,8 % des patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données présentées ici reflètent l'exposition à Aumsega chez des patients atteints de CBNPC positif à la mutation de l'EGFR. Au total, 545 patients ont reçu Aumsega à la dose recommandée de 110 mg une fois par jour au cours de 2 études pivots multicentriques : une étude de phase III dans le cadre d'un traitement de première ligne (HS-10296-03-01, AENEAS) et une étude de phase I/II chez des patients déjà traités précédemment (HS-10296-12-01, APOLLO) (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau 2 selon la terminologie MedDRA, par classe de système d'organes et par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents étant listés en premier.

Les catégories de fréquence utilisées ci-dessous sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés chez les patients traités par Aumsega

Classe de système d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Effets indésirables	
		Fréquence tous grades confondus	Fréquence des effets de grade ≥ 3
Infections et infestations	Infections des voies aériennes supérieures ^a	Très fréquent	Peu fréquent
	Infections des voies urinaires ^b	Très fréquent	Peu fréquent
	Infection des voies aériennes inférieures et des poumons ^c	Fréquent	Fréquent
	Conjonctivite ^d	Fréquent	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie ^{*e}	Très fréquent	Fréquent
	Hypokaliémie ^{*f}	Très fréquent	Fréquent
	Diminution de l'appétit	Fréquent	Peu fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent	-
Affections oculaires	Sécheresse oculaire ^g	Fréquent	-
	Vision trouble ^h	Fréquent	-
	Gêne oculaire ⁱ	Peu fréquent	-
	Hyperhémie oculaire ^j	Peu fréquent	-
	Sensation anormale dans l'œil ^k	Peu fréquent	-

Classe de système d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Effets indésirables	
		Fréquence tous grades confondus	Fréquence des effets de grade ≥ 3
	Altérations de la cornée ^l	Peu fréquent	-
	Œdème palpébral ^m	Peu fréquent	-
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque ⁿ	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension ^o	Fréquent	Fréquent
	Thromboembolie veineuse ^p	Fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^q	Très fréquent	-
	Pneumopathie interstitielle ^r	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	Peu fréquent
	Ulcération buccale ^s	Très fréquent	-
	Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
	Nausée	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^t	Très fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Très fréquent	-
	Périorionyx	Fréquent	-
	Sécheresse cutanée	Fréquent	-
	Dermatite ^u	Fréquent	-
	Érythème ^v	Peu fréquent	-
	Érythrodysesthésie palmo-plantaire	Peu fréquent	-
	Folliculite	Peu fréquent	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Très fréquent	Fréquent
	Rhabdomyolyse	Fréquent	Fréquent
	Extrémités douloureuses	Fréquent	Peu fréquent
	Myalgie	Fréquent	-
	Faiblesse musculaire	Fréquent	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Créatinine sanguine augmentée [*]	Très fréquent	Peu fréquent
	Protéinurie	Fréquent	Peu fréquent
Investigations	Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée [*]	Très fréquent	Fréquent
	Globules blancs diminués ^{*w}	Très fréquent	Fréquent
	Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée [*]	Très fréquent	Fréquent
	Numération plaquettaire diminuée ^{*x}	Très fréquent	Fréquent
	Bilirubine sanguine augmentée ^{* y}	Très fréquent	Peu fréquent
	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	Fréquent	Peu fréquent
	Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	Fréquent	-
	Gamma-glutamyltransférase augmentée	Fréquent	Peu fréquent
	Numération de lymphocytes diminuée	Fréquent	Fréquent

Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.03.

La sévérité des effets indésirables a été évaluée sur la base des critères CTCAE, avec les définitions suivantes :
grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = pronostic vital engagé et grade 5 = décès.

^a Inclut : sinusite aiguë, laryngopharyngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, angine et infection des voies aériennes supérieures.

^b Inclut : cystite, pyélonéphrite aiguë, urétrite et infection des voies urinaires.

^c Inclut : pneumonie atypique, bronchite, pneumonie et crachat purulent.

^d Inclut : conjonctivite et conjonctivite allergique.

^e Inclut : sodium sanguin diminué, hyponatrémie*.

^f Inclut : potassium sanguin diminué, hypokaliémie*.

^g Inclut : sécheresse oculaire et xérophtalmie.

^h Inclut : défauts visuels et vision trouble.

ⁱ Inclut : douleur oculaire et gêne oculaire.

^j Inclut : hyperhémie oculaire, hémorragie conjonctivale et hémorragie oculaire.

^k Inclut : sensation anormale dans l'œil et sensation de corps étrangers dans les yeux.

^l Inclut : exfoliation cornéenne et opacité cornéenne.

^m Inclut : œdème palpébral et gonflement palpébral.

ⁿ Inclut : insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque chronique, fraction d'éjection diminuée et œdème pulmonaire.

^o Inclut : pression artérielle augmentée, hypertension.

^p Inclut : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse d'un membre, infarctus cérébral et thrombose cérébrale.

^q Inclut : toux, toux productive et syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

^r Inclut : bronchiolite, pneumopathie interstitielle et pneumopathie inflammatoire.

^s Inclut : ulcère aphteux, bouche sèche, glossodynie, ulcération buccale, douleur buccale, stomatite et ulcération linguale.

^t Inclut : éruption d'origine médicamenteuse, papule, macule, rash, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux et urticaire.

^u Inclut : dermatite et dermatite acnéiforme.

^v Inclut : érythème et érythème noueux.

^w Inclut : neutropénie, neutrophiles diminués et globules blancs diminués*.

^x Inclut : numération plaquettaire diminuée* et thrombopénie.

^y Inclut : bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.

* Représente l'incidence des anomalies constatées en laboratoire, et non celle des événements indésirables

Description de certains effets indésirables particuliers

Pneumopathie interstitielle

Au cours des études cliniques (N = 545), une pneumopathie interstitielle a été rapportée chez 16 patients (2,9 %) traités par Aumseqa à 110 mg. Un cas de pneumopathie interstitielle fatale a été rapporté. Le délai d'apparition médian de la pneumopathie interstitielle était de 124 jours (intervalle : 2 jours – 932 jours). Le délai de résolution médian de la pneumopathie interstitielle était de 41 jours (intervalle : 14 jours – 702 jours). Pour connaître les recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Insuffisance cardiaque

Au cours des études cliniques (N = 545), une insuffisance cardiaque a été rapportée chez 4 patients (0,7 %). Chez deux patients (0,4 %), l'insuffisance cardiaque rapportée était de grade ≥ 3 . Le délai d'apparition médian de l'insuffisance cardiaque tous grades confondus était de 249 jours (intervalle : 84 jours – 381 jours) et le délai de résolution médian était de 35 jours (intervalle : 22 jours – 160 jours). Un patient ayant développé une insuffisance cardiaque est décédé des suites d'un œdème pulmonaire et d'une hémorragie gastro-intestinale haute. Quatre patients (0,7 %) ont présenté une réduction de la FEVG de ≥ 10 % jusqu'à une valeur absolue < 50 %. Dix-neuf patients (3,5 %) ont présenté une réduction de la FEVG de ≥ 15 % mais la valeur absolue de la FEVG est restée ≥ 50 % chez ces patients. Pour connaître les recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Allongement de l'intervalle QTc

Au cours des études cliniques (N = 545), un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez 51 patients (9,4 %) traités par Aumseqa à 110 mg. Chez 4 patients (0,7 %), les événements étaient de grade ≥ 3 . Le délai d'apparition médian de l'allongement de l'intervalle QT tous grades confondus était de 22 jours (intervalle : 1 jour – 839 jours) et le délai de résolution médian était de 100 jours (intervalle : 1 jour – 1 068 jours). Sept patients (1,3 %) ont présenté des événements symptomatiques, dont 4 (0,7 %) étaient de grade ≥ 3 . Les événements symptomatiques rapportés étaient l'arrêt cardiaque, l'arrêt cardio-respiratoire, la mort subite cardiaque, la syncope (n = 2) et l'arythmie ventriculaire (n = 2). Le délai d'apparition médian de la syncope et de l'arythmie ventriculaire était de 204 jours et 252 jours, respectivement. Deux patients ayant développé un allongement de

l'intervalle QT sont décédés : 1 de mort subite cardiaque et 1 d'un arrêt cardio-respiratoire. Chez 5 patients (0,9 %), la valeur absolue maximale de l'intervalle QTcF était > 500 ms et chez 23 patients (4,2 %), la modification maximale de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale était > 60 ms. Pour connaître les recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Diarrhée

Au cours des études cliniques (N = 545), une diarrhée a été rapportée chez 72 patients (13,2 %) traités par Aumseqa à 110 mg. Chez 4 patients (0,7 %), les événements étaient de grade ≥ 3 . Le délai d'apparition médian de la diarrhée tous grades confondus était de 27 jours (intervalle : 1 jour – 1 046 jours) et le délai de résolution médian était de 13 jours (intervalle : 1 jour – 846 jours). Une diarrhée constituant un événement indésirable grave (EIG) est survenue chez trois patients (0,6 %). Chez 1 patient, un déséquilibre potassique a été rapporté. Une hypokaliémie de grade 3 a été rapportée chez six patients. Pour connaître les recommandations spécifiques, voir la rubrique 4.2.

Élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine et rhabdomyolyse

Au cours des études cliniques (N = 545), une élévation de la CPK sanguine a été rapportée chez 173 patients (31,7 %) traités par Aumseqa à 110 mg. Chez 41 patients (7,5 %), les événements étaient de grade ≥ 3 . Le délai d'apparition médian de l'élévation de la CPK sanguine tous grades confondus était de 64 jours (intervalle : 1 jour – 926 jours) et le délai de résolution médian était de 215 jours (intervalle : 4 jours – 1 156 jours). L'élévation de la CPK sanguine a conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,2 %). L'élévation de la CPK sanguine était considérée comme une rhabdomyolyse si elle était de grade 3 et s'accompagnait de symptômes musculaires ou si elle était de grade 4 avec ou sans symptômes musculaires. Au total, 14 patients (2,6 %) traités par Aumseqa à 110 mg ont été considérés comme ayant développé une rhabdomyolyse. Pour connaître les recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Dysfonction hépatique

Au cours des études cliniques (N = 545), une dysfonction hépatique a été rapportée chez 204 patients (37,4 %) traités par Aumseqa à 110 mg. Chez 20 (3,7 %) de ces patients, les événements étaient de grade ≥ 3 . Le délai d'apparition médian de la dysfonction hépatique tous grades confondus était de 44 jours (intervalle : 1 jour – 841 jours) et le délai de résolution médian était de 62 jours (intervalle : 2 jours – 1 036 jours). Des élévations de l'ASAT et de l'ALAT ont été rapportées respectivement chez 118 (21,7 %) et 110 (20,2 %) patients. Chez 13 patients (2,4 %), l'élévation de l'ASAT rapportée était de grade ≥ 3 et chez 5 patients (0,9 %), l'élévation de l'ALAT rapportée était de grade ≥ 3 . Chez un patient (0,2 %), une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse de grade ≥ 3 a été rapportée, avec un délai d'apparition de 8 jours et un délai de résolution de 6 jours. Pour connaître les recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Au cours des études cliniques (N = 545), des TEV (comprenant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse d'un membre) ont été rapportées chez 39 patients (7,2 %) traités par Aumseqa à 110 mg. Chez 17 patients (3,1 %), les événements étaient de grade ≥ 3 . Le délai d'apparition médian des TEV tous grades confondus était de 229 jours (intervalle : 8 jours – 1 087 jours) et le délai de résolution médian était de 142 jours (intervalle : 7 jours – 830 jours). Une embolie pulmonaire a été rapportée chez 21 patients (3,9 %), 15 (2,8 %) des événements ayant été de grade ≥ 3 . Une thrombose veineuse d'un membre a été rapportée chez 16 patients (2,9 %), 2 (0,4 %) des événements ayant été de grade ≥ 3 . Une thrombose veineuse profonde a été rapportée chez 9 patients (1,7 %), 1 (0,2 %) des événements ayant été de grade ≥ 3 . En outre, un infarctus cérébral et une thrombose cérébrale ont été rapportés respectivement chez 4 (0,7 %) et 1 (0,2 %) patients, 3 (0,6 %) des événements ayant été de grade ≥ 3 . Pour connaître les recommandations spécifiques, voir les rubriques 4.2 et 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience en matière de surdosage accidentel d'Aumseqa chez l'être humain est limitée. La plus forte dose étudiée était de 260 mg une fois par jour. La toxicité potentielle d'Aumseqa à des doses de 260 mg et plus n'est pas connue. Les effets indésirables observés à la dose de 260 mg ont été principalement les nausées et l'anémie.

Il n'existe aucun traitement spécifique pour le surdosage d'Aumseqa. En cas de surdosage confirmé ou suspecté, le patient devra être étroitement surveillé, le traitement par Aumseqa devra être suspendu et un traitement symptomatique devra être proposé en fonction des besoins cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EB11.

Mécanisme d'action

L'aumolertinib, petite molécule, est un inhibiteur irréversible de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR doté d'une activité inhibitrice contre les mutations sensibilisantes à l'ITK de l'EGFR (délétion de l'exon 19 de l'EGFR [Ex19Del] et EGFR L858R, respectivement) et contre la mutation de résistance à l'ITK de l'EGFR (EGFR T790M). Le principal métabolite actif de l'aumolertinib, HAS-719, a montré un profil d'activité similaire à celui de l'aumolertinib.

Effets pharmacodynamiques

Activité antiproliférative

Les études *in vitro* ont montré que l'aumolertinib exerce un puissant effet inhibiteur sur la prolifération des lignées de cellules cancéreuses portant la mutation T790M de l'EGFR, y compris celle des lignées NCI-H1975 (T790M/L858R) et PC9-GR (T790M/Del19), avec une CI50 de 3,3 nM et 2,7 nM, respectivement. L'aumolertinib a également exercé un puissant effet inhibiteur sur la prolifération des lignées de cellules cancéreuses porteuses de mutations activatrices de l'EGFR, y compris celle des lignées HCC827 (EGFR Del19) et PC9 (EGFR Del19), avec une CI50 de 3,3 nM et 4,1 nM, respectivement. L'aumolertinib n'a que faiblement inhibé la prolifération de la lignée de cellules cancéreuses A431 avec EGFR de type sauvage, la CI50 ayant été de 596,6 nM.

In vivo, l'aumolertinib a entraîné un rétrécissement de la tumeur dans les modèles de xénogreffe avec mutation T790M/L858R de l'EGFR et avec mutation activatrice de l'EGFR chez la souris. En revanche, l'aumolertinib n'a inhibé la croissance tumorale que de façon minime dans le modèle de xénogreffe A431 avec EGFR de type sauvage.

Effets sur la durée de l'intervalle QTc

L'allongement potentiel de l'intervalle QTc induit par Aumseqa a été évalué chez 49 patients ayant reçu Aumseqa. Des ECG en série ont été réalisés à l'inclusion, puis après administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet d'Aumseqa sur l'intervalle QTc. Une analyse de concentration-QT a prédit un allongement de l'intervalle QTc de 9,06 ms à la dose de 110 mg, avec une borne supérieure à 11,01 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 %).

Efficacité et sécurité cliniques

Patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique positif à la mutation de l'EGFR non traités précédemment – étude de phase III (HS-10296-03-01, AENEAS)

L'efficacité et la sécurité d'Aumseqa pour le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique porteur de mutations sensibilisantes à l'ITK de l'EGFR chez des patients n'ayant reçu aucun traitement systémique auparavant ont été évaluées au cours d'une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif (étude AENEAS) conduite en Chine. L'une des deux mutations courantes de l'EGFR, connues pour être associées à une sensibilisation à l'ITK de l'EGFR (Ex19Del et/ou L858R), devait être présente dans les échantillons de tissu tumoral ou les échantillons de sang¹.

Au total, 429 patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 en vue de recevoir Aumseqa (110 mg une fois par jour ; n = 214) ou le géfitinib (250 mg une fois par jour ; n = 215). Chaque cycle de traitement durait 21 jours, sans pause entre les cycles (traitement continu). La randomisation a été stratifiée selon les mutations de l'EGFR (Ex19Del ou L858R) et selon la présence de métastases cérébrales à l'inclusion (oui ou non). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'un risque inacceptable pour la santé du patient ou son retrait volontaire. Pour les patients recevant le géfitinib, un passage sous Aumseqa en ouvert après progression de la maladie était autorisé, sous réserve que les échantillons tumoraux testés soient positifs à la mutation T790M.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires incluaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse (DdR).

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion pour la population de l'étude AENEAS dans son ensemble étaient les suivantes : âge médian de 59,3 ans ; ≥ 65 ans (31,5 %) ; sexe féminin (62,7 %) ; patients n'ayant jamais fumé (69,9 %) ; patients asiatiques (100 %) ; tumeur au stade IIIB (6,8 %) ; tumeur au stade IV (93,2 %) ; tumeur de type adénocarcinome (98,1 %) ; indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 1 (74,8 %) ; métastases dans le SNC (26,8 %). Parmi les patients inclus, 65,5 % étaient porteurs de la mutation Ex19DEL et 34,5 % de la mutation L858R. Globalement, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement.

D'après l'analyse primaire (date limite de prise en compte des données : 15 janvier 2021), Aumseqa a été associé à une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur par comparaison avec le géfitinib (médiane de 19,1 mois et 9,7 mois, respectivement ; hazard ratio (HR) = 0,46 ; IC à 95 % : 0,36 – 0,59 ; $p < 0,0001$). Au moment de l'analyse primaire, la durée de suivi médiane était de 20,5 mois dans le groupe Aumseqa et de 20,7 mois dans le groupe géfitinib.

Une analyse actualisée a été réalisée sur les données prises en compte jusqu'à la date limite du 6 août 2021 et les résultats ont été concordants avec ceux de l'analyse primaire. La durée de suivi médiane était de 26,2 mois dans le groupe aumolertinib et de 26,3 mois dans le groupe géfitinib.

Le tableau 3 présente les données actualisées concernant la SSP évaluée par l'investigateur, le TRO et la DdR.

¹ Le test cobas® EGFR Mutation Test v2 a été utilisé pour identifier les mutations dans les exons 18, 19, 20 et 21 du gène de l'EGFR au sein des échantillons tissulaires et plasmatiques. Ce test PCR (réaction en chaîne par polymérase) en temps réel est utilisé comme outil diagnostique auxiliaire pour aider à sélectionner les patients atteints de CBNPC candidats au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.

Tableau 3. Résultats de l'étude AENEAS concernant l'efficacité évaluée par l'investigateur

Paramètre d'efficacité	Aumsega	Géfitinib
Survie sans progression		
Nombre de patients ayant présenté des événements (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	19,8 (17,7 ; 23,4)	9,7 (8,3 ; 12,5)
HR (IC à 95 %) ^[1]	0,45 (0,35 ; 0,57)	
Taux de réponse objective [‡]		
TRO, % (IC à 95 %)	74,8 (68,4 ; 80,4)	72,1 (65,6 ; 78,0)
Réponse complète (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Réponse partielle (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Durée de réponse [‡]		
DdR médiane en mois (IC à 95 %)	19,2 (15,5 ; 22,1)	8,3 (6,9 ; 11,1)

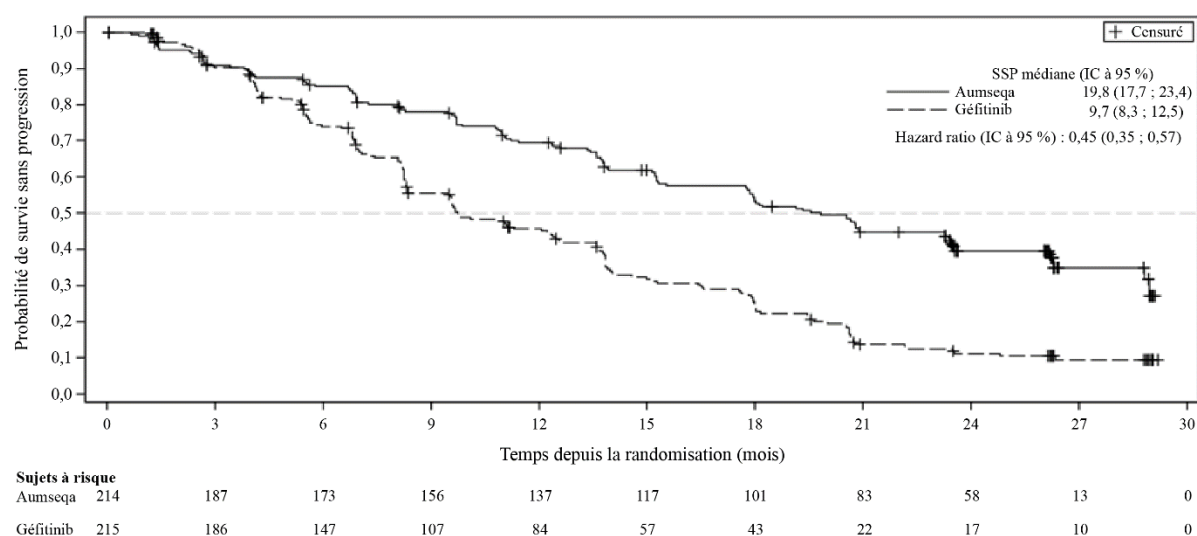
Note : [1] modèle de Cox stratifié à risques proportionnels.

IC : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; NA/ND : non applicable/non disponible

[‡] Données de TRO et de DdR basées sur la réponse non confirmée.

La figure 1 présente les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par l'investigateur dans l'étude AENEAS.

Figure 1. Estimations de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans l'étude AENEAS*§



* Ensemble d'analyse intégral (FAS)

§ Date limite de prise en compte des données : 6 août 2021

Lors d'une analyse ultérieure, réalisée sur les données prises en compte jusqu'à la date limite du 30 septembre 2022, 109 patients (50,9 %) du groupe traité par l'aumolertinib et 126 patients (58,6 %) du groupe traité par le géfitinib étaient décédés, au total. La SG médiane, à cette date actualisée de prise en compte des données, était de 39,16 mois dans le groupe aumolertinib et de 31,15 mois dans le groupe géfitinib.

Analyse du SNC (post hoc)

Parmi les 429 patients, 106 (51 dans le groupe Aumseqa et 55 dans le groupe géfitinib) présentaient à l'inclusion des métastases cérébrales identifiées et confirmées par le comité de surveillance indépendant (CSI). Dans ce groupe de patients, après exclusion de 7 patients ayant reçu une radiothérapie dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement de l'étude, le TRO a été de 60,4 % (IC à 95 % : 45,3 ; 74,2) avec Aumseqa contre 47,1 % (IC à 95 % : 32,9 ; 61,5) avec le géfitinib.

Patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique positif à la mutation de l'EGFR déjà traités précédemment – étude de phase I/II HS-10296-12-01 (APOLLO)

L'étude HS-10296-12-01 (APOLLO), une étude de partie 3 (extension de dose) menée en ouvert chez un groupe unique, a évalué la sécurité et l'efficacité d'Aumsega à la dose recommandée de 110 mg une fois par jour chez des patients positifs à la mutation T790M. Les patients devaient être positifs à la mutation T790M lors du test réalisé par le laboratoire central² sur un échantillon de biopsie prélevé après progression de la maladie à la suite du traitement le plus récent par ITK ciblant l'EGFR. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était le TRO évalué par le CSI.

Les patients (n = 244), âgés de 27 à 87 ans (âge médian de 61,0 ans, avec 37,3 % de patients âgés de ≥ 65 ans), ont reçu Aumsega une fois par jour. Parmi eux, 142 (58,2 %) étaient de sexe féminin et 102 (41,8 %) de sexe masculin ; 178 (73,0 %) n'avaient jamais fumé ; 4 (1,6 %) étaient des fumeurs actifs et 62 (25,4 %) avaient arrêté de fumer. Chez tous les patients, les tumeurs étaient porteuses de la mutation T790M, et 155 patients (63,5 %) présentaient une délétion de l'exon 19, 85 patients (34,8 %) une mutation L858R et 4 patients (1,6 %) d'autres mutations de l'EGFR. L'indice de performance ECOG était de 0 chez 85 patients (34,8 %) et de 1 chez 159 patients (65,2 %). Des métastases cérébrales étaient présentes chez 90 patients (36,9 %).

Le TRO évalué par le CSI était de 65,6 % (IC à 95 % : 59,2 ; 71,5) lors de l'analyse primaire. À l'issue de 31 mois supplémentaires de suivi à long terme après l'analyse primaire, le TRO évalué par le CSI était de 68,9 % (IC à 95 % : 62,6 ; 74,6). Les analyses à long terme ont montré une DdR médiane de 15,1 mois (IC à 95 % : 12,9 ; 16,6) selon le CSI.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aumsega dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du cancer bronchique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'aumolertinib a été rapidement absorbé et sa concentration plasmatique maximale médiane a été atteinte 4 à 6 heures après une dose unique et une administration répétée. Les concentrations plasmatiques maximales médianes de son principal métabolite actif, HAS-719, ont été atteintes 4 à 6 heures après la dose dans le cadre d'une administration répétée. L'exposition à l'aumolertinib et au HAS-719 (ASC) et leur C_{max} ont augmenté de manière légèrement moins que proportionnelle dans l'intervalle de doses de 55 à 220 mg. Les concentrations de l'aumolertinib ont atteint l'état d'équilibre en 8 jours, avec une accumulation d'un facteur 1,8 environ sur la base de l'ASC après administration une fois par jour. Les concentrations du HAS-719 ont atteint l'état d'équilibre en 15 jours, avec une accumulation d'un facteur 4,6 environ sur la base de l'ASC après administration de l'aumolertinib une fois par jour.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'aumolertinib et du HAS-719 dans le cadre d'une administration répétée sont présentés dans le tableau 5.

² Le test cobas® EGFR Mutation Test v2 a été utilisé pour identifier les mutations dans les exons 18, 19, 20 et 21 du gène de l'EGFR au sein des échantillons tissulaires et plasmatiques. Ce test PCR (réaction en chaîne par polymérase) en temps réel est utilisé comme outil diagnostique auxiliaire pour aider à sélectionner les patients atteints de CBNPC candidats au traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques de l'aumolertinib et du HAS-719 après administration répétée d'aumolertinib par voie orale à la dose de 110 mg chez des adultes atteints de CBNPC

Paramètre*	Aumolertinib Moyenne (% CV) (N = 237)	HAS-719 Moyenne (% CV) (N = 237)
C _{max} (ng/mL)	353 (53)	118 (37)
ASC _{tau} (ng×h/mL)	6602 (53)	2 468 (36)
C _{min} (ng/mL)	223 (58)	87,4 (38)

* Basé sur l'analyse non compartimentale de la partie 3 (extension de la dose) de l'étude de phase I/II

ASC_{tau} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre T0 et la fin de l'intervalle posologique ; C_{max} = concentration maximale ; C_{min} = concentration minimale ; CV = coefficient de variation

Effets des aliments

D'après une étude pharmacocinétique clinique, les aliments n'altèrent pas la biodisponibilité de l'aumolertinib de façon cliniquement significative (ASC accrue de 20 % [IC à 90 % : 10 ; 30] sans modification de la C_{max}).

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent de l'aumolertinib à l'état d'équilibre chez les patients atteints de CBNPC était de 875 L. *In vitro*, le taux de liaison de l'aumolertinib et du HAS-719 avec les protéines plasmatiques est élevé ($\geq 99,5$ %). Il a été montré que l'aumolertinib se lie à la fois à l'albumine et à l' α -glycoprotéine acide de façon non dépendante de la concentration aux concentrations cliniquement pertinentes *in vitro*. Le ratio sang/plasma de l'aumolertinib chez l'être humain était < 1 , indiquant un partitionnement limité dans les globules rouges.

Biotransformation

L'aumolertinib est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, avec une contribution plus faible du CYP3A5, du CYP1A2 et du CYP2A6. Le HAS-719 est un métabolite circulant actif majeur qui est formé par N-déméthylation.

Élimination

Après administration orale d'une dose unique de 110 mg d'aumolertinib chez l'être humain, environ 85 % de la dose administrée ont été éliminés dans les selles sous forme d'aumolertinib et de ses métabolites, tandis que 5 % de la dose environ ont été éliminés dans les urines. La demi-vie terminale moyenne de l'aumolertinib et du HAS-719 a été respectivement de 31 et 55 heures environ.

Autres informations concernant les interactions médicamenteuses

Interactions avec les protéines de transport

Les études *in vitro* ont montré que l'aumolertinib n'est pas un substrat des protéines de transport OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 et MATE2-K.

D'après les études *in vitro*, l'aumolertinib n'inhibe pas les protéines OATP1B3, OAT3, MATE2-K ou BSEP (pompe d'export des sels biliaires). L'aumolertinib est un faible inhibiteur du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, du transporteur d'anions organiques (OAT)1 et de l'OCT2 *in vitro*. Compte tenu de la C_{max} de l'aumolertinib après administration d'une dose de 110 mg une fois par jour, les interactions médicamenteuses entre l'aumolertinib et les substrats de l'OATP1B1, l'OAT1 et l'OCT2 ne devraient pas être cliniquement pertinentes.

D'après les études *in vitro*, l'aumolertinib est un substrat de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

D'après les études *in vitro*, l'aumolertinib est un inhibiteur de la BCRP ; cependant, les interactions médicamenteuses entre l'aumolertinib et les substrats de la BCRP ne devraient pas être cliniquement pertinentes au vu de l'analyse de la pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK).

Interactions avec les enzymes de métabolisation des médicaments

Lors des études *in vitro*, l'aumolertinib n'a pas inhibé les principales enzymes du cytochrome P450 humain (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 [2 substrats]).

In vitro, l'aumolertinib a eu un effet inducteur sur l'expression du CYP1A2 ; cependant, cet effet ne devrait pas être cliniquement pertinent. *In vitro*, l'aumolertinib a eu un effet inducteur sur l'expression du CYP3A4 et a montré une inhibition du CYP3A dépendante du temps. Au cours d'une étude clinique, l'aumolertinib a réduit l'exposition au midazolam (un substrat sensible du CYP3A) d'environ 27 % et il est donc considéré comme un faible inducteur du CYP3A (voir rubrique 4.5).

L'aumolertinib s'est révélé être un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 *in vitro*. Compte tenu des C_{max} atteintes à l'état d'équilibre après administration d'une dose quotidienne de 110 mg, il est improbable que cela ait une pertinence clinique. Des interactions intestinales ne peuvent être exclues ; toutefois, leur impact clinique n'est pas connu.

Populations particulières

Âge, sexe, poids et origine ethnique

Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune relation cliniquement significative n'a été identifiée entre l'exposition à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) et l'âge des patients (intervalle : 27 à 89 ans), leur sexe (60 % de femmes), leur origine ethnique ou leur poids (intervalle : 37 à 106 kg).

La majorité des volontaires sains et des patients étudiés ce jour étaient d'origine chinoise (ethnie Han). Cependant, les données issues d'une étude d'extrapolation (« bridging study ») de la pharmacocinétique à dose unique chez des volontaires sains n'ont montré aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique de l'aumolertinib entre les sujets chinois et non chinois (comprenant des sujets caucasiens, noirs/afro-américains et hispaniques/latino-américains). Une étude complémentaire sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre chez des patients européens atteints de CBNPC n'a montré aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique de l'aumolertinib et de son métabolite HAS-719 entre les patients chinois et non chinois (caucasiens).

Insuffisance hépatique

Le métabolisme hépatique constitue la principale voie de clairance de l'aumolertinib et le CYP3A4 est la principale enzyme catalysant la biotransformation de l'aumolertinib. Au cours des études cliniques, la C_{max} et l'ASC ont été réduites respectivement de 54 % et 31 % maximum chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et d'environ 64 % et 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère par comparaison avec les sujets sains témoins. Cependant, aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'aumolertinib non lié n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh).

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun effet de la fonction hépatique sur l'exposition à l'aumolertinib n'a été identifié (la fonction hépatique étant évaluée sur la base des marqueurs suivants : ASAT, ALAT, albumine, bilirubine totale et catégorie d'insuffisance hépatique définie par le groupe de travail du National Cancer Institute sur les dysfonctions organiques [NCI-ODWG]).

Insuffisance rénale

Les données issues des études cliniques indiquent que la clairance rénale de l'aumolertinib est négligeable. Par conséquent, la pharmacocinétique de l'aumolertinib ne devrait pas être altérée par la réduction de la fonction rénale.

Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition à l'aumolertinib et au HAS-719 a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ($60 \leq \text{ClCr} < 90 \text{ mL/min}$), les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{ClCr} \leq 60 \text{ mL/min}$) et les patients ayant une fonction rénale normale ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$). L'aumolertinib n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) ou d'insuffisance rénale terminale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principaux effets observés lors des études de toxicologie en administration répétée chez le rat et/ou le chien étaient des effets sur la peau, le tube digestif, la bouche, les yeux, la glande mammaire des mâles, le foie et les poumons, qui concordaient avec la pharmacologie de l'inhibition de l'EGFR. Les observations relevées n'offraient aucune marge de sécurité par rapport à l'exposition cliniquement pertinente. En règle générale, les effets toxiques sur les organes cibles aux doses tolérées se sont résorbés soit totalement soit partiellement au cours ou à la fin de la phase de récupération après la toxicité chronique.

Les données non cliniques indiquent que l'aumolertinib et son métabolite (HAS-719) inhibent le canal hERG et des effets d'allongement de l'intervalle QTc ne peuvent être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'aumolertinib. Les résultats d'une étude *in vitro* montrent que l'aumolertinib ne devrait pas être phototoxique.

Toxicité sur la reproduction

Lors d'une étude sur la fertilité chez le rat durant laquelle l'administration a été débutée avant l'implantation, des réductions du nombre moyen de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus vivants ont été observées à 100 mg/kg, ainsi qu'une augmentation des pertes post-implantatoires. Aucune modification liée au traitement n'a été notée au niveau des paramètres relatifs aux spermatozoïdes. Compte tenu également de certaines données publiées faisant état d'une fertilité réduite chez des souris dépourvues d'expression de l'EGFR, la fertilité féminine pourrait être altérée par le traitement avec l'aumolertinib. Le niveau d'exposition atteint à la dose de 30 mg/kg, établie comme étant exempte d'effet sur la fertilité chez le rat, est comparable à celui atteint chez les patients à la dose maximale recommandée.

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, aucun effet lié à l'aumolertinib sur le développement embryo-fœtal n'a été constaté à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (correspondant à 3,4 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'être humain).

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le lapin, les animaux ont reçu des doses comprises entre 5 et 30 mg/kg/jour, ce qui correspondait à des niveaux d'exposition inférieurs (0,1 à 0,6 fois) à ceux atteints chez les patients à la dose maximale recommandée. Une toxicité maternelle a été observée à tous les niveaux de dose. En particulier, des décès maternels et des avortements spontanés ont été observés à $\geq 15 \text{ mg/kg}$ et des mises bas prématurées se sont produites à 30 mg/kg. Une létalité fœtale a été notée à tous les niveaux de dose, avec une diminution du nombre de fœtus vivants à 30 mg/kg. L'examen des fœtus a montré des effets liés au traitement sur le développement du sternum fœtal (ralentissement de l'ossification à toutes les doses et diminution du nombre de sternèbres à $\geq 15 \text{ mg/kg}$), ainsi qu'une augmentation d'une anomalie de l'arborisation artérielle (à toutes les doses).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Lactose
Stéaryl fumarate de sodium (E485)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec une fermeture de sécurité enfant en aluminium scellée par induction à chaud, contenant une capsule de gel de silice déshydratant, et fermé par un bouchon blanc en polypropylène (PP).

Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aumseqa 55 mg comprimés pelliculés
aumolertinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient l'équivalent de 55 mg d'aumolertinib sous la forme de mésylate d'aumolertinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler l'agent déshydratant et ne pas le sortir du flacon.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Allemagne

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2006/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

aumsega 55 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aumseqa 55 mg comprimés pelliculés
aumolertinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient l'équivalent de 55 mg d'aumolertinib sous la forme de mésylate d'aumolertinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Allemagne

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2006/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Aumseqa 55 mg comprimés pelliculés
aumolertinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Aumseqa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aumseqa
3. Comment prendre Aumseqa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Aumseqa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Aumseqa et dans quels cas est-il utilisé

Aumseqa contient une substance active, l'aumolertinib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéine kinase, utilisés pour traiter le cancer. Aumseqa est utilisé chez l'adulte pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules lorsque certaines modifications (mutations) du gène codant pour l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) sont présentes.

Aumseqa est utilisé si votre cancer est localement avancé ou s'est propagé à d'autres régions de votre corps. Il peut être utilisé :

- comme premier médicament pour traiter votre cancer lorsque votre cancer est porteur de mutations appelées mutations activatrices de l'EGFR, ou
- si vous avez déjà reçu pour votre cancer un traitement par d'autres médicaments inhibiteurs de protéine kinase et si votre cancer est positif à la mutation T790M de l'EGFR.

Comment Aumseqa agit-il ?

Dans les cellules du cancer bronchique, la protéine EGFR est souvent hyperactive en raison de mutations génétiques, ce qui entraîne un développement incontrôlé des cellules cancéreuses. Aumseqa agit en bloquant l'EGFR lorsque celui-ci contient des mutations spécifiques, ce qui peut aider à ralentir ou arrêter la croissance de votre cancer bronchique. Cela peut également aider à réduire la taille de la tumeur.

Si vous avez des questions sur la façon dont ce médicament agit ou les raisons pour lesquelles il vous a été prescrit, interrogez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aumseqa

Ne prenez pas Aumseqa

- si vous êtes allergique à l'aumolertinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez ou avez eu :
 - o un trouble du rythme cardiaque, tel que des battements de cœur anormalement rapides ou irréguliers, ou un problème appelé allongement de l'intervalle QT ;
 - o des membres de votre famille directe qui ont présenté un rythme cardiaque anormalement rapide ou irrégulier, ou qui sont décédés subitement en raison de problèmes cardiaques.

Adressez-vous à votre médecin si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Aumseqa si :

- vous avez souffert d'une inflammation des poumons ;
- vous avez eu des problèmes cardiaques ou une tension artérielle élevée – votre médecin surveillera étroitement votre état de santé ;
- vous avez eu un caillot sanguin dans un vaisseau sanguin ;
- vous avez des antécédents de maladie rénale ou hépatique – votre médecin réalisera des tests pour évaluer le fonctionnement de vos reins et de votre foie et pourra continuer à les surveiller pendant le traitement.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Informez immédiatement votre médecin si, pendant la prise de ce médicament :

- vous ressentez soudainement des difficultés à respirer accompagnées de toux ou de fièvre ;
- vous avez des battements de cœur rapides ou irréguliers, des sensations vertigineuses, des étourdissements, une sensation de gêne dans la poitrine, un essoufflement ou si vous vous évanouissez ;
- vous avez une diarrhée sévère ou des vomissements ;
- vous remarquez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicée, des difficultés à bouger les bras ou les jambes, une coloration sombre de vos urines ou une diminution du volume des urines – il pourrait s'agir de signes d'une inflammation sévère de vos muscles.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Aumseqa à des enfants ou des adolescents car on ne sait pas si Aumseqa est sûr et efficace chez les personnes âgées de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Aumseqa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela vaut également pour les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus sans ordonnance. En effet, Aumseqa pourrait interférer avec l'action de certains autres médicaments. De même, certains autres médicaments pourraient interférer avec l'action d'Aumseqa.

Aumseqa pourrait diminuer l'efficacité des médicaments suivants et/ou amplifier les effets indésirables de ces médicaments et, inversement, ces médicaments pourraient influencer sur les effets indésirables d'Aumseqa. Interrogez votre médecin ou pharmacien concernant les médicaments que vous prenez, en particulier :

- vérapamil – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et pour contrôler les douleurs dans la poitrine
- posaconazole, itraconazole, voriconazole, kétoconazole, fluconazole – utilisés pour traiter les infections fongiques
- ritonavir, cobicistat, nelfinavir, lopinavir – utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/le SIDA

- clarithromycine – utilisée pour traiter des infections bactériennes
- dabigatran – utilisé pour prévenir les caillots sanguins
- fexofénadine – utilisée pour traiter les symptômes allergiques
- digoxine – utilisée pour traiter les battements de cœur irréguliers ou d’autres problèmes cardiaques
- colchicine – utilisée pour soulager les symptômes de la goutte
- néfazodone – utilisée pour traiter la dépression
- metformine – utilisée pour traiter le diabète de type 2

Les médicaments suivants pourraient réduire l’efficacité d’Aumseqa. Interrogez votre médecin ou pharmacien concernant les médicaments que vous prenez :

- phénytoïne sodique, carbamazépine, phénobarbital – utilisés pour traiter les crises d’épilepsie
- rifampicine, rifabutine – utilisées pour traiter la tuberculose et la méningite bactérienne
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plante utilisé en cas de dépression
- bosentan – utilisé pour traiter une tension artérielle élevée dans les poumons
- mitotane – utilisé pour traiter la maladie de Cushing
- éfavirenz – utilisé pour traiter l’infection par le VIH / le SIDA

Si vous prenez l’un des médicaments ci-dessus, informez-en votre médecin avant de prendre Aumseqa.

Votre médecin discutera avec vous des options thérapeutiques appropriées.

Aumseqa avec des aliments et boissons

Vous devez éviter de boire du jus de pamplemousse pendant la prise d’Aumseqa, car il pourrait amplifier les effets indésirables.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas débuter de grossesse pendant la prise de ce médicament car Aumseqa pourrait être nocif pour l’enfant à naître.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception durant le traitement et la poursuivre pendant 4 semaines après la fin du traitement par Aumseqa, car ce médicament pourrait rester dans votre corps pendant un certain temps.

Aumseqa pourrait interférer avec l’efficacité des contraceptifs hormonaux pris par voie orale. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception les plus adaptées.

Si, malgré tout, vous débutez une grossesse pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si vous devez continuer à prendre Aumseqa.

Allaitement

N’allaitiez pas pendant la prise de ce médicament, car on ne sait pas si le médicament peut passer dans le lait et s’il présente un risque pour votre enfant. L’allaitement doit être interrompu durant le traitement par Aumseqa et jusqu’à 4 semaines après la fin du traitement par Aumseqa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aumseqa a une faible influence sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pourriez ressentir de la fatigue et des sensations vertigineuses. Si vous ressentez de la fatigue et/ou des sensations vertigineuses, abstenez-vous de conduire ou d’utiliser des machines jusqu’à la disparition des symptômes.

Aumseqa contient du lactose

Aumseqa contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d’une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Aumseqa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose quotidienne, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Aumseqa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Quelle quantité prendre ?

La dose recommandée est de deux comprimés de 55 mg une fois par jour.

Si nécessaire, votre médecin pourra réduire votre dose à un comprimé de 55 mg par jour ou interrompre provisoirement votre traitement. Il est important d'informer votre médecin des effets indésirables que vous pourriez ressentir.

Comment prendre ce médicament ?

- Les comprimés d'Aumseqa doivent être pris par voie orale.
- Avalez le comprimé entier avec un peu d'eau. N'écrasez pas et ne mâchez pas les comprimés car ces comprimés ont été conçus pour être avalés entiers.
- Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Prenez Aumseqa tous les jours à peu près à la même heure.

Adressez-vous à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien si vous avez des difficultés à avaler les comprimés.

Si vous avez pris plus de Aumseqa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, informez-en immédiatement votre médecin ou pharmacien. Vous pourriez avoir besoin d'une assistance médicale.

Si vous oubliez de prendre Aumseqa

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double (c'est-à-dire 2 fois 2 comprimés) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Aumseqa

Il est important de prendre ce médicament tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin :

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Inflammation des poumons. Aumseqa peut provoquer une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle, pneumopathie inflammatoire), qui chez certaines personnes peut être fatale. Les symptômes peuvent inclure :
 - difficultés soudaines à respirer, accompagnées de toux et de fièvre
 - essoufflement au repos ou aggravé par l'effort
 - toux sèche persistante
- Caillots sanguins. Aumseqa peut provoquer la formation d'un caillot sanguin dans le poumon (embolie pulmonaire). Les symptômes, qui peuvent être très variables, comprennent :
 - essoufflement
 - douleur dans la poitrine
 - toux avec crachat de sang

Des caillots sanguins pourraient également se former dans d'autres régions du corps. Les signes et symptômes comprennent :

- battements de cœur rapides ou irréguliers
 - étourdissements
 - transpiration excessive
 - fièvre
 - douleur ou gonflement au niveau de la jambe
 - peau moite
- Modifications du rythme cardiaque. Aumseqa peut affecter l'activité électrique du cœur, ce qui peut conduire chez certaines personnes à des troubles cardiaques potentiellement graves, pouvant entraîner :
 - battements de cœur très rapides ou irréguliers conduisant à un évanouissement
 - sensations vertigineuses
 - étourdissements
 - sensation de gêne dans la poitrine
 - essoufflement

Le risque de troubles du rythme cardiaque peut être plus important chez les personnes qui présentent une maladie cardiaque préexistante ou qui prennent d'autres médicaments.
- Inflammation et dégradation des muscles. Aumseqa peut provoquer une inflammation ou une destruction du tissu musculaire, ce qui peut conduire ensuite à une dégradation des reins. Les symptômes de la dégradation du muscle comprennent :
 - douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée
 - difficultés à bouger les bras ou les jambes
 - coloration sombre des urines
 - diminution du volume des urines

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- *Insuffisance cardiaque ou problème lié au muscle cardiaque.* Aumseqa pourrait avoir un effet sur la capacité de votre cœur à pomper le sang. Les signes et symptômes comprennent :
 - battements de cœur plus forts
 - essoufflement au repos
 - fatigue
 - gonflement des jambes, des chevilles et des pieds

Le risque de survenue de ces problèmes cardiaques peut être plus important chez les personnes qui présentent une maladie cardiaque préexistante ou qui prennent d'autres médicaments.

Arrêtez de prendre Aumseqa et consultez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves ci-dessus.

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- taux d'enzymes hépatiques anormaux (augmentation de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT]) – ces enzymes sont normalement présentes dans le sang en faible quantité ; leur augmentation pourrait être le signe que le foie est malade ou endommagé.
- anémie – globules rouges sains présents en quantité insuffisante pour transporter l'oxygène vers les tissus corporels de façon adéquate
- toux, nez qui coule, mal de gorge dus à une infection des sinus, des amygdales ou de la gorge
- sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin d'uriner fréquemment, besoin impérieux et fréquent d'uriner, sensation de douleur ou de pression dans le dos ou le bas de l'abdomen, présence de sang dans les urines, urines troubles, sombres ou dégageant une odeur étrange ou forte, mélangées à du sang dans certains cas
- diminution du nombre de plaquettes sanguines – les cellules sanguines qui aident le sang à coaguler
- diminution du nombre de globules blancs – les cellules qui aident à lutter contre les maladies
- diarrhée
- augmentation de la bilirubine sanguine – cette augmentation pourrait être le signe que le foie est malade ou endommagé.
- augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine, qui peut être le signe d'une dégradation du muscle
- augmentation des taux de créatinine dans le sang, qui peut être le signe d'un problème rénal
- diminution des taux de sodium ou de potassium dans le sang, qui peut entraîner des nausées et des vomissements, des maux de tête, une confusion, une nervosité et une irritabilité, une faiblesse musculaire, des crampes, un coma ou des crises convulsives
- aphtes
- éruption cutanée
- prurit – une sensation désagréable sur la peau qui donne envie de se gratter
- vomissements

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- tension artérielle plus haute que la normale
- taux anormalement élevé d'acide urique dans le sang, ce qui peut entraîner un gonflement et des douleurs dans les articulations
- diminution de l'appétit
- yeux secs, vision floue
- augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase – pouvant être le signe d'un certain type de maladie ou de dégradation des tissus.
- augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, pouvant indiquer un problème au foie, au pancréas ou aux reins
- diminution du nombre de lymphocytes (globules blancs) – pouvant réduire la capacité du corps à lutter contre les infections
- nausées
- augmentation du taux de protéines dans les urines, pouvant donner aux urines un aspect mousseux et pouvant être le signe d'un problème rénal.
- peau sèche
- éruption cutanée accompagnée de rougeurs et de démangeaisons
- gonflement et accumulation de pus autour des ongles, épaississement ou changement de couleur des ongles
- bronchite, pneumonie – infection des poumons
- conjonctivite – infection des yeux

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- gêne oculaire ou sensation de corps étranger dans l'œil
- rougeur des yeux
- altérations du blanc des yeux rendant la vision moins nette
- paupière(s) gonflée(s)
- formation de bosses rouges et sensibles sur la peau
- rougeur, gonflement et douleur au niveau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds
- boutons ou pustules situés autour d'un poil ou follicule

Contactez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aumseqa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de l'humidité.

Le flacon de comprimés devrait contenir un agent déshydratant prévu pour que les comprimés restent secs. S'il n'est pas présent ou si l'opercule en aluminium sous le bouchon est ouvert ou déchiré lorsque vous ouvrez le flacon pour la première fois, veuillez contacter votre pharmacien, qui vous indiquera quoi faire.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Aumseqa

- La substance active est l'aumolertinib. Chaque comprimé pelliculé contient du mésylate d'aumolertinib, équivalent à 55 mg d'aumolertinib.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), carboxyméthylamidon sodique (type A), lactose, stéaryl fumarate de sodium (E485), stéarate de magnésium (E572), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b) et oxyde de fer jaune (E172) (voir rubrique 2).

Comment se présente Aumseqa et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés mesurent 7 mm et sont ronds, biconvexes, jaunes, avec l'inscription « E1 » marquée en creux sur une face et rien de l'autre côté.

Chaque boîte contient un flacon en plastique contenant lui-même 60 comprimés pelliculés et un agent déshydratant. N'avez pas l'agent déshydratant. Ne le sortez pas du flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu> et sur le site internet de l'autorité compétente en Allemagne.