

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Aumseqa 55 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži aumolertinibmesilat u količini koja odgovara 55 mg aumolertiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15,3 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo žuta, okrugla tableta s trenutnim oslobađanjem veličine 7 mm, s utisnutom oznakom „E1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Aumseqa u monoterapiji indiciran je:

- kao prva linija liječenja u odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) u kojih tumor ima mutaciju EGFR-a (engl. *epidermal growth factor receptor*) koja je delecija egzona 19 ili supstitucija egzona 21 (L858R) (za odabir bolesnika na temelju biomarkera vidjeti dio 4.2)
- za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om pozitivnim na mutaciju T790M EGFR-a (za odabir bolesnika na temelju biomarkera vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Aumseqa moraju započeti liječnici s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Odabir bolesnika

Status mutacije EGFR-a u uzorcima tumora ili plazme određuje se *in vitro* dijagnostičkim (IVD) uređajem s oznakom CE odgovarajućim za tu namjenu. Ako takav uređaj nije dostupan, potrebno je upotrijebiti drugi validirani test (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Aumseqa iznosi 110 mg (2 tablete od 55 mg) jedanput na dan.

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako se propusti doza lijeka Aumseqa, bolesnik je treba uzeti istoga dana čim se sjeti. Međutim, ako sljedeću planiranu dozu treba uzeti za manje od 12 sati, tada propuštenu dozu mora preskočiti. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadio onu propuštenu.

Produljenje QTc intervala

Snimanje elektrokardiograma (EKG) mora se provesti prije početka liječenja, zatim najmanje jednom tijekom prva 3 tjedna terapije, a nakon toga periodički kako je klinički indicirano. Odstupanja QTc intervala treba liječiti odmah (vidjeti tablicu 1 i dio 4.4).

Zatajivanje srca

U bolesnika s poznatim kardiovaskularnim čimbenicima rizika i stanjima koja mogu utjecati na ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) potrebno je pratiti funkciju srca i LVEF procijeniti barem prije početka liječenja i tijekom liječenja lijekom Aumseqa (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Ako se istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (kao što su sok od grejpa, klaritromicin, itraconazol ili lopinavir) ne može izbjeći, dozu lijeka Aumseqa treba smanjiti sa 110 mg na 55 mg (vidjeti dio 4.5).

Prilagodba doze zbog nuspojava

Primjenu lijeka može biti potrebno privremeno prekinuti i/ili smanjiti dozu ili trajno prekinuti ovisno o sigurnosti primjene i podnošljivosti u pojedinog bolesnika.

Ako je neophodno smanjiti dozu, tada je treba smanjiti sa 110 mg (2 tablete) na 55 mg (1 tableta) jednom dnevno.

Smjernice za prilagodbu doze zbog nuspojava navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lijeka Aumseqa zbog nuspojava

Nuspojava	Težina	Prilagodba doze
Intersticijska bolest pluća	Bilo kojeg stupnja	Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa
Produljenje QTc intervala	Produljenje QTc intervala > 480 do ≤ 500 ms (2. stupanj)	Prekinuti primjenu lijeka Aumseqa do 2 tjedna. Ako se vrijednost QTc intervala ne oporavi na ≤ 480 ms, trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa. Ako se vrijednost QTc intervala oporavi na ≤ 480 ms ili unutar 30 ms od početne vrijednosti, nastaviti liječenje dozom od 110 mg. Kad se vrijednost vrati na ≤ 480 ms, EKG treba pratiti barem jednom tjedno još 2 tjedna. Razine elektrolita treba pratiti i nadomještati kako je klinički indicirano. Potrebno je provjeriti i uskladiti istodobno uzimane lijekove za koje je poznato da

		utječu na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.5).
	Produljenje QTc intervala > 500 ms ili > 60 ms od početne vrijednosti (3. stupanj).	Prekinuti primjenu lijeka Aumsega do 2 tjedna. Ako se vrijednost QTc intervala ne oporavi na ≤ 480 ms ili unutar 30 ms od početne vrijednosti, trajno prekinuti primjenu lijeka Aumsega. Ako se vrijednost QTc intervala oporavi na ≤ 480 ms: • liječenje nastaviti u dozi od 110 mg pri prvoj pojavi • liječenje nastaviti u dozi od 55 mg pri drugoj pojavi ili prvoj pojavi u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4). Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumsega ako se uz primjenu smanjene doze (55 mg) simptomi/znakovi vrate u bilo kojem trenutku. Kad se vrijednost QTc intervala vrati na ≤ 480 ms, EKG treba pratiti barem jednom tjedno još 2 tjedna. Razine elektrolita treba pratiti i nadomještati kako je klinički indicirano. Potrebno je provjeriti i uskladiti istodobno uzimane lijekove za koje je poznato da utječu na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.5).
	Produljenje povezano s <i>torsade de pointes</i> , polimorfnom ventrikularnom tahikardijom ili znakovima/simptomima drugih ozbiljnih aritmija.	Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumsega
Zatajivanje srca	Asimptomatsko, apsolutno smanjenje vrijednosti LVEF > 10 % od početne ili do ispod 50 %.	Prekinuti primjenu lijeka Aumsega do 2 tjedna. Ako se LVEF vrati na početnu vrijednost ili $\geq 50\%$: • liječenje nastaviti u dozi od 110 mg pri prvoj pojavi • liječenje nastaviti u dozi od 55 mg pri drugoj pojavi. Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumsega ako se uz primjenu smanjene doze (55 mg) simptomi/znakovi vrate u bilo kojem trenutku.

	Simptomatsko kongestivno zatajenje srca	Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa
Povišena kreatin fosfokinaza (engl. <i>creatine phosphokinase</i> , CPK) u krvi / rabdomioliza	3. stupanj s mišićnim simptomima (npr. osjetljivost mišića, trzanje mišića ili mialgija)	Prekinuti primjenu lijeka Aumseqa do 2 tjedna. Ako se mišićni simptomi povuku, a CPK u krvi poveća do ≤ 3. stupnja: • liječenje nastaviti u dozi od 110 mg pri prvoj pojavi • liječenje nastaviti u dozi od 55 mg pri drugoj pojavi. Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa ako se uz primjenu smanjene doze (55 mg) simptomi/znakovi vrate u bilo kojem trenutku. Ako se mišićni simptomi ne povuku, a povećanje CPK-a u krvi ne smanji do ≤ 2. stupnja, trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa.
	4. stupanj s mišićnim simptomima (npr. osjetljivost mišića, trzanje mišića ili mialgija) ili bez njih	Prekinuti primjenu lijeka Aumseqa do 2 tjedna. Ako se mišićni simptomi povuku, a povećanje CPK-a u krvi smanji do ≤ 3. stupnja, nastaviti liječenje u dozi od 55 mg pri prvoj pojavi. Trajno obustaviti primjenu lijeka Aumseqa ako se uz primjenu te doze vrate simptomi/znakovi u bilo kojem trenutku. Ako se mišićni simptomi ne povuku, a povećanje CPK-a u krvi ostane ≥ 3. stupnja, trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa.
Ostale nuspojave	≥ 3 . stupanj	Prekinuti primjenu lijeka Aumseqa do 2 tjedna. Ako se nuspojave smanje na ≤ 2. stupnja: • liječenje nastaviti u dozi od 110 mg pri prvoj pojavi • liječenje nastaviti u dozi od 55 mg pri drugoj pojavi. Trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa ako se uz primjenu smanjene doze (55 mg) simptomi/znakovi vrate u bilo kojem trenutku. Ako se nuspojave ne smanje na ≤ 2. stupnja, trajno prekinuti primjenu lijeka Aumseqa.

Stupanj = težina je stupnjevana prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI, CTCAE])

CPK = kreatin fosfokinaza, LVEF = ejekcijska frakcija lijeve klijetke, QTc = korigirani QT

Posebne populacije

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na bolesnikovu dob, tjelesnu težinu, spol, etničku pripadnost ili pušački status (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju kliničkih ispitivanja nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju kliničkih ispitivanja i analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Aumolertinib nije procijenjen u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CL_{cr}] < 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti. Potreban je oprez kad se lijek Aumsega primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aumsega u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj je lijek za peroralnu primjenu.

Dvije tablete od 55 mg treba progutati cijele s vodom, bez žvakanja ili drobljenja.

Lijek Aumsega treba uzimati u približno isto vrijeme svaki dan. Može se uzimati s hranom ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kongenitalni sindrom dugog QT intervala (vidjeti dio 4.4).

Obiteljska povijest iznenadne srčane smrti ili polimorfne ventrikularne aritmije (vidjeti dio 4.4).

QT/QTc interval > 500 ms, bez obzira na metodu korekcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena statusa mutacije EGFR-a

Kad se razmatra primjena lijeka Aumsega za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om, potrebno je odrediti status mutacije EGFR-a. Validirani test mutacije EGFR-a treba provesti koristeći ili DNA tumora dobivenu iz uzorka tkiva ili cirkulirajuću tumorsku DNA (engl. *circulating tumour DNA*, ctDNA) dobivenu iz uzorka plazme.

Status EGFR-a pozitivnog na mutaciju utvrđen na temelju testiranog uzorka tkiva ili plazme naznačava prikladnost za liječenje lijekom Aumsega. Međutim, ako se provede ctDNA test uzorka plazme i rezultat je negativan, preporučljivo je provesti test uzorka tumorskog tkiva kad god je to moguće, jer se testom plazme može dobiti lažno negativan rezultat. Smiju se upotrebljavati samo testovi dokazane korisnosti za određivanje statusa mutacije EGFR-a.

Produljenje QTc intervala

U ispitanika liječenih lijekom Aumseqa došlo je do produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima lijeka Aumseqa zabilježena je jedna iznenadna srčana smrt. Ispitanici s klinički važnim srčanim abnormalnostima ritma i provodljivosti, mjereno EKG-om u mirovanju, bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Bolesnike treba upozoriti na rizik od produljenja QT intervala, njegove znakove i simptome (palpitacije, omaglica, sinkopa ili čak srčani zastoj) i savjetovati im da se u slučaju njihove pojave odmah obrate liječniku.

Snimanje EKG-a mora se provesti prije početka liječenja, zatim najmanje jednom tijekom prva 3 tjedna terapije, a nakon toga periodički kako je klinički indicirano. Prije početka liječenja QT interval korigiran za frekvenciju srca (QTc) treba biti manji od 480 ms, a kod abnormalnog QT intervala liječnici moraju temeljito ponovno procijeniti rizike/koristi započinjanja primjene lijeka Aumseqa (vidjeti dio 4.3). U slučaju produljenja QTc intervala između 480 ms i 500 ms, započinjanje liječenja lijekom Aumseqa mora biti iznimka i treba ga popratiti pognim nadzorom.

U bolesnika u kojih se potvrdi razvoj produljenog QTc intervala > 480 ms preporučuje se trajni prekid liječenja i prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Bolesnicima s produljenim QTc intervalom u kojih se pojave simptomi ili znakovi teške aritmije uključujući, između ostalog, *torsade de pointes* i ventrikularnu tahikardiju, liječenje lijekom Aumseqa treba trajno prekinuti i odmah ih liječiti u skladu sa standardnom skrbi.

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc interval može povećati rizik od produljenja QTc intervala i treba je izbjegavati tijekom liječenja lijekom Aumseqa kad god je to moguće. Ako druga prikladna opcija nije moguća, bolesnike je potrebno liječiti s oprezom i pažljivo pratiti produljenje QTc intervala (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, odstupanjima elektrolita ili u onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5) potrebno je redovito snimati elektrokardiogram (EKG) i pratiti elektrolite. U slučaju jakog povraćanja i/ili proljeva mora se provesti procjena odstupanja u vrijednostima elektrolita u serumu, osobito hipokalijemije/hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.2).

Zatajivanje srca

U bolesnika liječenih lijekom Aumseqa rijetko su zabilježeni događaji srčanog zatajenja, uključujući one opasne za život ili sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Za uključenje u klinička ispitivanja ispitanici su morali imati vrijednost LVEF > 40%.

U bolesnika s poznatim kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili stanjima koja mogu utjecati na LVEF, potrebno je pratiti funkciju srca s time da se LVEF procijeni barem prije početka liječenja, a tijekom liječenja lijekom Aumseqa kako je klinički indicirano. U bolesnika koji razviju simptomatsko kongestivno zatajenje srca tijekom liječenja, potrebno je razmotriti praćenje rada srca uključujući LVEF, a primjenu lijeka Aumseqa treba trajno prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Intersticijska bolest pluća (IBP)

U ispitanika liječenih lijekom Aumseqa zabilježena je intersticijska bolest pluća (IBP) (vidjeti dio 4.8). IBP može biti smrtonosan ili opasan za život. Bolesnici s IBP-om u anamnezi, IBP-om izazvanim lijekovima, pneumonitisom uzrokovanim zračenjem koji je zahtijevao liječenje steroidima, ili bilo kakvim dokazom klinički aktivnog IBP-a bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Tijekom liječenja lijekom Aumseqa, mogući IBP treba istražiti u bolesnika s akutnim epizodama i/ili egzacerbacijom plućnih simptoma (npr. dispneja, kašalj ili vrućica) bez jasnog uzroka. Dok se ti

simptomi istražuju, liječenje je potrebno privremeno prekinuti. Ako se IBP potvrdi, primjenu lijeka Aumsega treba trajno prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje IBP-a.

Događaji venske tromboembolije

U ispitanika liječenih lijekom Aumsega, uključujući one koji su primali antitrombotike, zabilježeni su događaji tromboembolije, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i moždani udar (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave klinički znakovi i simptomi tromboembolijskih događaja ili se na njih sumnja, bolesnike je potrebno odmah procijeniti i uvesti odgovarajuće liječenje. Primjenu lijeka Aumsega treba prekinuti i bolesnike stabilizirati prije nastavka terapije.

Povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi i rizik od rabdomiolize

Povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi pojavila se u kliničkim ispitivanjima kod primjene preporučene doze (vidjeti dio 4.8). Iako je u većini slučajeva povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi bila asimptomatska i nije dovela do trajnog prekida liječenja, pojavila su se i povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze 3. stupnja s mišićnim simptomima i 4. stupnja s mišićnim simptomima ili bez njih koja su ukazivala na rabdomiolizu.

Vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi potrebno je izmjeriti prije početka liječenja lijekom Aumsega, a zatim pratiti periodički tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da prijave ako im se pojavi neobjašnjiva mišićna bol, osjetljivost ili slabost, otežani pokreti ruku ili nogu, mokraća tamne boje poput čaja ili smanjeno mokrenje.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Aumsega s lijekovima koji mogu povećati vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi ili snažnim inhibitorima CYP3A4 jer oni mogu povećati rizik od povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi i/ili mišićnih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Ako se pojavi rabdomioliza, primjenu lijeka Aumsega treba prekinuti i započeti liječenje rabdomiolize kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Aumsega s umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A4. Ako se istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (kao što su sok od grejpa, klaritromicin, itakonazol ili lopinavir) ne može izbjeći, dozu lijeka Aumsega treba smanjiti sa 110 mg na 55 mg (vidjeti dio 4.5).

Rutinsko praćenje

Funkcija bubrega

Povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi (vidjeti u prethodnom tekstu) može biti povezana s akutnim oštećenjem funkcije bubrega. Funkciju bubrega potrebno je provjeriti prije početka primjene lijeka Aumsega, a zatim periodički pratiti tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

Funkcija jetre

Odstupanja u vrijednostima pretraga funkcije jetre (uključujući povećanja razina alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina u krvi) zabilježena su tijekom liječenja aumolertinibom, uključujući rijetko zabilježeno oštećenje jetre uzrokovano lijekom (engl. *drug-induced liver injury*, DILI). Funkciju jetre potrebno je provjeriti prije početka primjene lijeka

Aumseqa, a zatim periodički pratiti tijekom liječenja kako je klinički indicirano. Učestalost praćenja može se prilagoditi prema težini odstupanja u vrijednostima funkcije jetre ili simptomima.

Laktoza

Aumseqa sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelatne tvari koje mogu povećati koncentracije aumolertiniba u plazmi

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Aumolertinib se uglavnom metabolizira putem enzima CYP3A4. U ispitivanju interakcije lijekova, istodobna primjena aumolertiniba i snažnog inhibitora CYP3A4 (itakonazol) značajno je povećala izloženost aumolertinibu (površina ispod krivulje za koncentraciju lijeka u plazmi u funkciji vremena [engl. *area under the plasma concentration-time curve*, AUC] povećala se 3,7 puta). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Aumseqa s umjerenim (npr. verapamil, flukonazol) ili snažnim (npr. sok od grejpa, klaritromicin, itakonazol, lopinavir) inhibitorima CYP3A4. Ako se istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka Aumseqa treba smanjiti sa 110 mg na 55 mg (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s inhibitorima BCRP-a i P-gp-a

Na temelju *in vitro* podataka, aumolertinib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast-cancer resistance protein*, BCRP). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu aumolertiniba s lijekovima koji su inhibitori tih prijenosnih proteina jer ona može rezultirati povećanim koncentracijama aumolertiniba u plazmi. Ako se istodobna primjena s takvim inhibitorima ne može izbjeći, preporučuje se kliničko praćenje.

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije aumolertiniba u plazmi

Istodobna primjena induktora CYP3A4

U ispitivanju interakcije lijekova, istodobna primjena aumolertiniba i snažnog induktora CYP3A4 (rifampicin) smanjila je izloženost aumolertinibu exposure (AUC se smanjio za približno 90 %). Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Aumseqa i umjerenih (npr. bosentan, efavirenz) ili snažnih (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoinnatrij, gospina trava) induktora CYP3A4.

Potencijal aumolertiniba da utječe na izloženost drugim lijekovima

Supstrati CYP3A

U kliničkom ispitivanju, aumolertinib je smanjio izloženost midazolamu (osjetljivom supstratu CYP3A) približno 27 %. Stoga se aumolertinib smatra slabim induktorom CYP3A i može smanjiti koncentracije lijekova koji su supstrati CYP3A. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s osjetljivim supstratima CYP3A kod kojih male promjene u izloženosti mogu dovesti do gubitka djelotvornosti (npr. neki hormonski kontraceptivi, određeni onkološki ili antiinfektivni lijekovi) ili sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, fentanil). Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti klinički odgovor i razmotriti prilagodbu doze supstrata CYP3A u skladu s informacijama za propisivanje.

Interakcije s prijenosnicima lijeka

Na temelju *in vitro* ispitivanja, aumolertinib je inhibitor P-glikoproteina (P-gp). U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, aumolertinib je povećao prosječnu maksimalnu koncentraciju (C_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže i AUC feksofenadina (osjetljivog supstrata P-gp-a) za 86 % odnosno

67 %. Potreban je oprez kad se lijek Aumsega primjenjuje s lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a uskog terapijskog indeksa (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) i u tih je bolesnika, dok primaju lijek Aumsega, potrebno pomno pratiti moguću pojavu znakova promijenjene podnošljivosti kao posljedice povećane izloženosti istodobno primjenjivanim lijekovima.

Na temelju jednog *in vitro* ispitivanja, aumolertinib je inhibitor proteina ekstruzije više lijekova i toksina (MATE)1 i prijenosnika organskih kationa (OCT)1. Nisu provedena klinička ispitivanja koja bi istražila interakciju sa supstratima MATE1 i OCT1; stoga potencijalni *in vivo* inhibični učinak lijeka Aumsega na MATE1 ili OCT1 pri istodobnoj primjeni nije poznat. Preporučuje se oprez kad se aumolertinib primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima MATE1 ili OCT1 uskog terapijskog indeksa.

Na temelju jednog *in vitro* ispitivanja, aumolertinib je inhibitor BCRP-a. Nisu provedena klinička ispitivanja koja bi istražila interakcije s BCRP-om. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu aumolertiniba s osjetljivim supstratima BCRP-a. Ako se takva istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se pomno kliničko praćenje zbog moguće povećane izloženosti ili nuspojava supstrata BCRP-a.

Učinak djelatnih tvari za smanjenje želučane kiseline na aumolertinib

Ne očekuju se klinički relevantne promjene u izloženosti aumolertinibu kad se primjenjuje s lijekovima za smanjenje želučane kiseline kao što su famotidin ili omeprazol. Aumsega se može primjenjivati istodobno s lijekovima za smanjenje želučane kiseline bez prilagodbe doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju lijek Aumsega. Bolesnice moraju primjenjivati visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 4 tjedna nakon završetka liječenja lijekom Aumsega. Aumsega može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Bolesnicama je potrebno savjetovati da izbjegavaju istodobnu primjenu s kombiniranim hormonskim kontraceptivima (npr. tablete, transdermalni naljepak, vaginalni prsten). Ženama koje primjenjuju hormonske kontraceptive treba savjetovati da prijeđu na neku drugu metodu kontracepcije (npr. nehormonski intrauterini sustav) ili dodatne nehormonske kontraceptive (npr. kondom) tijekom istodobne primjene i još 4 tjedna nakon prestanka liječenja lijekom Aumsega.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aumolertiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mehanicistički gledano, svi lijekovi koji su usmjereni na EGFR imaju potencijal uzrokovati oštećenje fetusa. Na temelju njegova mehanizma djelovanja i nekliničkih podataka, lijek Aumsega se ne smije uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aumolertinib ili metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom Aumsega i još 4 tjedna nakon završetka liječenja lijekom Aumsega.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama učinci na plodnost opaženi su u ženki (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o učinku aumolertiniba na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aumseqa malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih su bolesnika nakon primjene lijeka Aumseqa zabilježeni umor i omaglica. Bolesnicima koji osjete takve simptome treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se ti simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitanika liječenih lijekom Aumseqa bile su povišena aspartat aminotransferaza (AST) (40,4 %), hiponatremija (37,2 %), povišena alanin aminotransferaza (ALT) (33 %), povišena kreatin fosfokinaza u krvi (31,7 %), smanjen broj leukocita (30,6 %), smanjen broj trombocita (29,4 %), infekcije gornjeg respiratornog trakta (23,3 %) i osip (22,8 %). Najčešće prijavljena nuspojava ≥ 3 . stupnja bila je povišena kreatin fosfokinaza u krvi (7,5 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su venska tromboembolija (4,2 %), infekcije donjeg respiratornog trakta i pluća (2,8 %) i infekcija urinarnog trakta (1,1 %).

Do trajnog prekida liječenja zbog nuspojava došlo je u 2,2 % ispitanika. Najčešća nuspojava koja je dovela do trajnog prekida liječenja bila je intersticijska bolest pluća koja se razvila u 0,4 % ispitanika.

Do privremenih prekida liječenja i smanjenja doze zbog nuspojava došlo je u 12,1 % odnosno 3,1 % ispitanika. Najčešća nuspojava koja je dovela do privremenog prekida primjene ili smanjenja doze bila je povišena kreatin fosfokinaza u krvi (zabilježena u 6,1 % odnosno 2,0 % ispitanika); do privremenog prekida primjene zbog povećanja vrijednosti ALT došlo je u 1,8 % ispitanika.

Tablični prikaz nuspojava

Podaci opisani u ovom dijelu pokazuju izloženost lijeku Aumseqa u ispitanika s NSCLC-om i pozitivnom mutacijom EGFR-a. Ti su ispitanici, njih 545, primili lijek Aumseqa u preporučenoj dozi od 110 mg jedanput na dan u 2 multicentrična pivotalna ispitivanja: 1 ispitivanju faze 3 kao prvu liniju liječenja (HS-10296-03-01, AENEAS) i 1 ispitivanju faze 1/2 u prethodno liječenih ispitanika (HS-10296-12-01, APOLLO) (vidjeti dio 5.1).

Prijavljene nuspojave prikazane su u tablici 2 i navedene prema klasifikaciji organskih sustava, MedDRA pojmu i učestalosti, s time da su najčešće nuspojave navedene prve.

Za terminologiju učestalosti vrijede sljedeće definicije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene u ispitanika liječenih lijekom Aumseqa

Klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Nuspojave	
		Učestalost svih stupnjeva	Učestalost ≥ 3 . stupnja
Infekcije i infestacije	infekcije gornjeg respiratornog trakta ^a	vrlo često	manje često
	infekcija urinarnog trakta ^b	vrlo često	manje često
	infekcija donjeg respiratornog trakta i pluća ^c	često	često
	Konjunktivitis ^d	često	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	vrlo često	često

Klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Nuspojave	
		Učestalost svih stupnjeva	Učestalost ≥ 3. stupnja
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	često	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiponatremija ^{*e}	vrlo često	često
	hipokalijemija ^{*f}	vrlo često	često
	smanjen apetit	često	manje često
	hiperuricemija	često	-
Poremećaji oka	suho oko ^g	često	-
	zamagljen vid ^h	često	-
	nelagoda oka ⁱ	manje često	-
	očna hiperemija ^j	manje često	-
	abnormalan osjet u oku ^k	manje često	-
	promjene rožnice ^l	manje često	-
	edem vjeđe ^m	manje često	-
Srčani poremećaji	srčano zatajenje ⁿ	manje često	manje često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^o	često	često
	venska tromboembolija ^p	često	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj ^q	vrlo često	-
	intersticijska bolest pluća ^r	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	dijareja	vrlo često	manje često
	ulceracija usta ^s	vrlo često	-
	povraćanje	vrlo često	manje često
	mučnina	često	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^t	vrlo često	manje često
	pruritus	vrlo često	-
	paronihija	često	-
	suha koža	često	-
	dermatitis ^u	često	-
	eritem ^v	manje često	-
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	manje često	-
	folikulitis	manje često	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	vrlo često	često
	rabdomioliza	često	često
	bol u ekstremitetima	često	manje često
	mialgija	često	-
	mišićna slabost	često	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povišen kreatinin u krvi [*]	vrlo često	manje često
	proteinurija	često	manje često
Pretrage	povišena aspartat aminotransferaza (AST) [*]	vrlo često	često
	smanjen broj leukocita ^{*w}	vrlo često	često
	povišena alanin aminotransferaza (ALT) [*]	vrlo često	često
	smanjen broj trombocita ^{*x}	vrlo često	često
	povišen bilirubin u krvi ^{*y}	vrlo često	manje često

Klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Nuspojave	
		Učestalost svih stupnjeva	Učestalost ≥ 3 . stupnja
	produljen QT na elektrokardiogramu	često	manje često
	povišena laktat dehidrogenaza u krvi	često	-
	povišena gama glutamiltransferaza	često	manje često
	smanjen broj limfocita	često	često

Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verzija 4.03

Težina nuspojava procijenjena na temelju kriterija CTCAE definira 1. stupanj = blage, 2. stupanj = umjerene, 3. stupanj = teške, 4. stupanj = opasne za život i 5. stupanj = smrt.

^a Uključuje: akutni sinusitis, laringofaringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, tonzilitis i infekciju gornjeg respiratornog trakta.

^b Uključuje: cistitis, akutni pijelonefritis, uretritis i infekciju urinarnog trakta.

^c Uključuje: atipičnu pneumoniju, bronhitis, pneumoniju i gnojni sputum.

^d Uključuje: konjunktivitis i alergijski konjunktivitis.

^e Uključuje: snižen natrij u krvi, hiponatremiju*.

^f Uključuje: snižen kalij u krvi, hipokalijemiju*.

^g Uključuje: suho oko i kseroftalmiju.

^h Uključuje: oštećenje vida i zamagljen vid.

ⁱ Uključuje: bol oka i nelagodu u oku.

^j Uključuje: hiperemiju oka, krvarenje konjunktive i krvarenje oka.

^k Uključuje: abnormalan osjet u oku i osjećaj stranog tijela u očima.

^l Uključuje: ekfolijaciju rožnice i opacitet rožnice.

^m Uključuje: edem vjeđe i oticanje vjeđe.

ⁿ Uključuje: srčano zatajenje, kronično srčano zatajenje, smanjenu ejekcijsku frakciju i plućni edem.

^o Uključuje: povišen krvni tlak, hipertenziju.

^p Uključuje: duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, vensku trombozu ekstremiteta, moždani udar i cerebralnu trombozu.

^q Uključuje: kašalj, produktivni kašalj i sindrom kašlja gornjih dišnih putova.

^r Uključuje: bronhiolitis, intersticijsku bolest pluća i pneumonitis.

^s Uključuje: aftozni ulkus, suha usta, glosodiniju, ulceraciju usta, oralnu bol, stomatitis i ulceraciju jezika.

^t Uključuje: izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, papule, makule, osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustulozni osip i urtikariju.

^u Uključuje: dermatitis i akneiformni dermatitis.

^v Uključuje: eritem i nodozni eritem.

^w Uključuje: neutropeniju, smanjen broj neutrofila i smanjen broj leukocita*.

^x Uključuje: smanjen broj trombocita* i trombocitopeniju.

^y Uključuje: povišen bilirubin u krvi i hiperbilirubinemiju.

* Predstavlja incidenciju laboratorijskih nalaza, a ne štetnih događaja.

Opis odabranih nuspojava

Intersticijska bolest pluća (IBP)

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), IBP je prijavljen u 16 ispitanika (2,9 %) liječenih lijekom Aumsega u dozi od 110 mg. Prijavljen je jedan slučaj IBP-a sa smrtnim ishodom. Medijan vremena do nastupa IBP-a iznosio je 124 dana (raspon: 2 dana – 932 dana). Medijan vremena do oporavka od IBP-a iznosio je 41 dan (raspon: 14 dana – 702 dana). Specifične preporuke vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Zatajivanje srca

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), srčano zatajenje prijavljeno je u 4 ispitanika (0,7 %). U 2 ispitanika (0,4 %) srčano zatajenje bilo je ≥ 3 . stupnja. Medijan vremena do nastupa srčanog zatajenja bilo kojeg stupnja iznosio je 249 dana (raspon: 84 dana – 381 dana), a medijan vremena do oporavka iznosio je 35 dana (raspon: 22 dana – 160 dana). Jedan ispitanik sa zatajenjem srca je umro zbog plućnog edema i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava. Četiri ispitanika (0,7 %) imalo je smanjenje LVEF-a od ≥ 10 % do apsolutne vrijednosti < 50 %. Devetnaest ispitanika (3,5 %) imalo je smanjenje LVEF-a ≥ 15 %, ali u tih je ispitanika apsolutna vrijednost LVEF-a ostala ≥ 50 %. Specifične preporuke vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Produljenje QTc intervala

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), produljenje QT intervala prijavljeno je u 51 ispitanika (9,4 %) liječenih lijekom Aumsega u dozi od 110 mg. U 4 ispitanika (0,7 %) događaji su bili ≥ 3 . stupnja. Medijan vremena do nastupa produljenja QT intervala bilo kojeg stupnja iznosio je 22 dana (raspon: 1 dan – 839 dana), a medijan vremena do oporavka iznosio je 100 dana (raspon: 1 dan – 1068 dana). Sedam ispitanika (1,3 %) imalo je simptomatske događaje od kojih su 4 (0,7 %) bila ≥ 3 . stupnja. Prijavljeni simptomatski događaji bili su srčani zastoj, kardiorespiratorni zastoj, iznenadna srčana smrt, sinkopa (n = 2) i ventrikularna aritmija (n = 2). Medijan vremena do nastupa sinkope i ventrikularne aritmije bio je 204 dana odnosno 252 dana. Dva ispitanika s produljenjem QT intervala su umrla; 1 zbog iznenadne srčane smrti, a 1 zbog kardiorespiratornog zastoja. Maksimalni apsolutni QTcF interval > 500 ms imalo je 5 ispitanika (0,9 %), a u 23 ispitanika (4,2 %) maksimalna promjena vrijednosti QTcF u odnosu na početnu bila je > 60 ms. Specifične preporuke vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Dijareja

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), dijareja je prijavljena u 72 ispitanika (13,2 %) liječena lijekom Aumsega u dozi od 110 mg. U 4 ispitanika (0,7 %) događaji su bili ≥ 3 . stupnja. Medijan vremena do početka dijareje bilo kojeg stupnja iznosio je 27 dana (raspon: 1 dan – 1046 dana), a medijan vremena do oporavka iznosio je 13 dana (raspon: 1 dan – 846 dana). U 3 ispitanika (0,6 %) dijareja je bila ozbiljan štetni događaj. U 1 ispitanika zabilježena je neravnoteža kalija. U 6 ispitanika zabilježena je hipokalijemija 3. stupnja. Specifične preporuke vidjeti u dijelu 4.2.

Povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi i rabdomioliza

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi prijavljena je u 173 ispitanika (31,7 %) liječena lijekom Aumsega u dozi od 110 mg. U 41 ispitanika (7,5 %) događaji su bili ≥ 3 . stupnja. Medijan vremena do pojave povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi bilo kojeg stupnja iznosio je 64 dana (raspon: 1 dan – 926 dana), a medijan vremena do oporavka iznosio je 215 dana (raspon: 4 dana – 1156 dana). Povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi dovela je do prekida liječenja u 1 ispitanika (0,2 %). Događaji povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi smatrali su se rabdomiolizom ako su bili 3. stupnja sa simptomima povezanim s mišićima ili 4. stupnja sa simptomima povezanim s mišićima ili bez tih simptoma. Za ukupno 14 ispitanika (2,6 %) liječenih lijekom Aumsega u dozi od 110 mg smatralo se da imaju rabdomiolizu. Specifične preporuke vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), poremećaj funkcije jetre prijavljen je u 204 ispitanika (37,4%) liječena lijekom Aumsega u dozi od 110 mg. U 20 (3,7%) od tih ispitanika događaji su bili ≥ 3 . stupnja. Medijan vremena do nastupa poremećaja funkcije jetre bilo kojeg stupnja iznosio je 44 dana (raspon: 1 dan – 841 dana), a medijan vremena do oporavka iznosio je 62 dana (raspon: 2 dana – 1036 dana). Povišene vrijednosti AST-a i ALT-a zabilježene su u 118 (21,7 %) odnosno 110 (20,2 %) ispitanika. U 13 ispitanika (2,4 %) AST se povećao na ≥ 3 . stupnja, a u 5 ispitanika (0,9 %) ALT se povećao na ≥ 3 . stupnja. U 1 ispitanika (0,2 %) zabilježeno je oštećenje jetre izazvano lijekovima ≥ 3 . stupnja, s vremenom pojave od 8 dana i vremenom do povlačenja od 6 dana. Specifične preporuke vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Venska tromboembolija (VTE)

U kliničkim ispitivanjima (N = 545), VTE (uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu vena ekstremiteta) prijavljen u 39 ispitanika (7,2 %) liječenih lijekom Aumsega u dozi od 110 mg. U 17 ispitanika (3,1 %) ti su događaji bili ≥ 3 . stupnja. Medijan vremena do početka VTE-a bilo kojeg stupnja iznosio je 229 dana (raspon: 8 dana – 1087 dana), a medijan vremena do oporavka iznosio je 142 dana (raspon: 7 dana – 830 dana). Plućna embolija prijavljena je u 21 ispitanika (3,9 %), pri čemu je 15 (2,8 %) događaja bilo ≥ 3 . stupnja. Tromboza vena ekstremiteta prijavljena je u 16 ispitanika (2,9 %), pri čemu je 2 (0,4 %) događaja bilo ≥ 3 . stupnja. Duboka venska tromboza prijavljena je u 9 ispitanika (1,7 %), pri čemu je 1 događaj (0,2 %) bio ≥ 3 . stupnja. Osim toga, moždani udar zabilježen je u 4 (0,7 %), a cerebralna tromboza u 1 (0,2 %) ispitanika, s time da su 3 (0,6 %) događaja bila ≥ 3 . stupnja. Specifične preporuke vidjeti u dijelovima 4.2 i 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s nehotičnim predoziranjem lijekom Aumseqa u ljudi je ograničeno. Najviša ispitivana doza bila je doza od 260 mg jednom dnevno. Potencijalna toksičnost lijeka Aumseqa u dozi od 260 mg i većim dozama nije poznata. Nuspojave opažene kod primjene doze od 260 mg bile su prvenstveno mučnina i anemija.

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Aumseqa. U slučaju predoziranja ili sumnje na predoziranje, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti, primjenu lijeka Aumseqa obustaviti i uvesti simptomatsko liječenje kako je klinički potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EB11.

Mehanizam djelovanja

Aumolertinib je malomolekulski ireverzibilni inhibitor tirozin kinaze (TKI) EGFR-a s inhibitornom aktivnosti protiv senzibilizirajuće mutacije tirozin kinaze EGFR-a (delecija egzona 19 [Ex19Del] EGFR-a odnosno mutacija L858R EGFR-a) i mutacije rezistencije na inhibitore tirozin kinaze EGFR-a (EGFR T790M). Glavni aktivni metabolit aumolertiniba, HAS-719, pokazao je profil aktivnost sličan aumolertinibu.

Farmakodinamički učinci

Djelovanje protiv proliferacije

In vitro ispitivanja dokazala su da je aumolertinib snažno inhibirao proliferaciju staničnih linija raka s T790M mutacijom EGFR-a, uključujući NCI-H1975 (T790M/L858R) i PC9-GR (T790M/Del19), uz IC₅₀ od 3,3 nM odnosno 2,7 nM. Aumolertinib je također snažno inhibirao proliferaciju staničnih linija raka s aktivirajućom mutacijom EGFR-a, uključujući HCC827 (EGFR Del19) i PC9 (EGFR Del19), uz IC₅₀ od 3,3 nM odnosno 4,1 nM. Aumolertinib je tek slabo inhibirao proliferaciju stanične linije raka A431 s divljim tipom receptora EGFR, uz IC₅₀ od 596,6 nM.

In vivo, aumolertinib je doveo do smanjenja tumora u modelima ksenografta u miševa s T790M/L858R mutacijom EGFR-a i aktivirajućom mutacijom EGFR-a. Nasuprot tome, aumolertinib je pokazao minimalnu inhibiciju rasta tumora u modelu ksenografta A431 s EGFR-om divljeg tipa.

Učinci na trajanje QTc intervala

Potencijal lijeka Aumseqa da produlji QTc interval procijenjen je u 49 ispitanika koji su primali lijek Aumseqa. Serijski EKG snimljen je na početku i nakon jedne doze i u stanju dinamičke ravnoteže kako bi se ocijenio učinak lijeka Aumseqa na QTc interval. Prema analizi koncentracija-QT uz dozu od 110 mg predviđa se produljenje QTc intervala od 9,06 ms, s gornjom granicom od 11,01 ms (90 % interval pouzdanosti [CI]).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitanici s prethodno neliječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om pozitivnim na mutaciju EGFR-a u ispitivanju faze 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Aumsega za liječenje ispitanika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om sa senzibilizirajućom mutacijom TKI EGFR-a, koji prije nisu sistemski liječeni, procijenjene su u randomiziranom dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 (AENEAS) provedenom u Kini. Uzorci tumorskog tkiva ili uzorci krvi¹ morali su imati jednu od dvije uobičajene mutacije EGFR-a za koje je poznato da su povezane sa senzibilizacijom tirozin kinaze EGFR-a (Ex19Del i/ili L858R).

Ukupno 429 ispitanika randomizirano je u omjeru 1:1 u skupine od kojih je jedna primala lijek Aumsega (110 mg jednom dnevno, n = 214), a druga gefitinib (250 mg jednom dnevno, n = 215). Svaki ciklus liječenja trajao je 21 dan, bez razmaka između ciklusa (tj. kontinuirano doziranje). Randomizacija je stratificirana prema mutacijama EGFR-a (Ex19Del ili L858R) i prisutnosti metastaza u mozgu na početku ispitivanja (da ili ne). Ispitanici su nastavili liječenje do progresije bolesti, neprihvatljivog rizika za zdravlje bolesnika ili dobrovoljnog povlačenja. Bolesnicima koji su primali gefitinib bio je dopušten prelazak na otvoreno liječenje lijekom Aumsega nakon progresije bolesti, pod uvjetom da su testirani uzorci tumora bili pozitivni na mutaciju T790M.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda uključivale su stopu objektivnih odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR).

Početne demografske karakteristike i značajke bolesti u ispitivanju AENEAS u ukupnoj populaciji bile su: medijan dobi (59,3 godine), ≥ 65 godina (31,5 %), žene (62,7 %), pušači (nikada) (69,9 %), Azijci (100 %), stadij tumora IIIB (6,8 %), stadij tumora IV (93,2 %), vrsta tumora: adenokarcinom (98,1 %), funkcionalni status 1 prema Istočnoj kooperativnoj skupini za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) (74,8 %), metastaze središnjeg živčanog sustava (26,8 %). Od uključenih bolesnika, 65,5 % bolesnika imalo je mutaciju Ex19DEL, a 34,5 % mutaciju L858R. Ukupno gledano, demografske karakteristike i značajke bolesti bile su uravnotežene između skupina liječenja.

U primarnoj analizi (datum prestanka prikupljanja podataka 15. siječnja 2021.), lijek Aumsega dokazao je statistički značajno i klinički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača u usporedbi s gefitinibom u primarnoj analizi (medijan 19,1 mjesec odnosno 9,7 mjeseci, omjer hazarda (HR) = 0,46, 95%CI: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). U vrijeme primarne analize medijan trajanja praćenja iznosio je 20,5 mjeseci u skupini koja je primala lijek Aumsega i 20,7 mjeseci u onoj koja je primala gefitinib.

Ažurirana analiza, provedena s datumom prestanka prikupljanja podataka 06. kolovoza 2021., bila je u skladu s primarnom analizom. Medijan trajanja praćenja iznosio je 26,2 mjeseca u skupini koja je primala aumolertinib i 26,3 mjeseca u onoj koja je primala gefitinib.

Tablica 3 prikazuje ažurirane podatke za PFS, ORR i DoR prema procjeni ispitivača.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja AENEAS prema procjeni ispitivača

Parametar djelotvornosti	Aumsega	gefitinib
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj ispitanika s događajima (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)

¹ Za identifikaciju mutacija u egzonima 18, 19, 20 i 21 gena *EGFR* u uzorcima tkiva i plazme upotrijebljen je cobas® test za mutacije EGFR-a v2. Test lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) u stvarnom vremenu upotrijebljen je kao prateća dijagnostika i pomoć u odabiru ispitanika s NSCLC-om za liječenje inhibitorima tirozin kinaze EGFR-a.

Parametar djelotvornosti	Aumsega	gefitinib
HR (95 % CI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Stopa objektivnog odgovora [‡]		
ORR (95 % CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Potpuni odgovor (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Djelomičan odgovor (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Trajanje odgovora [‡]		
Medijan DoR u mjesecima (95 % CI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

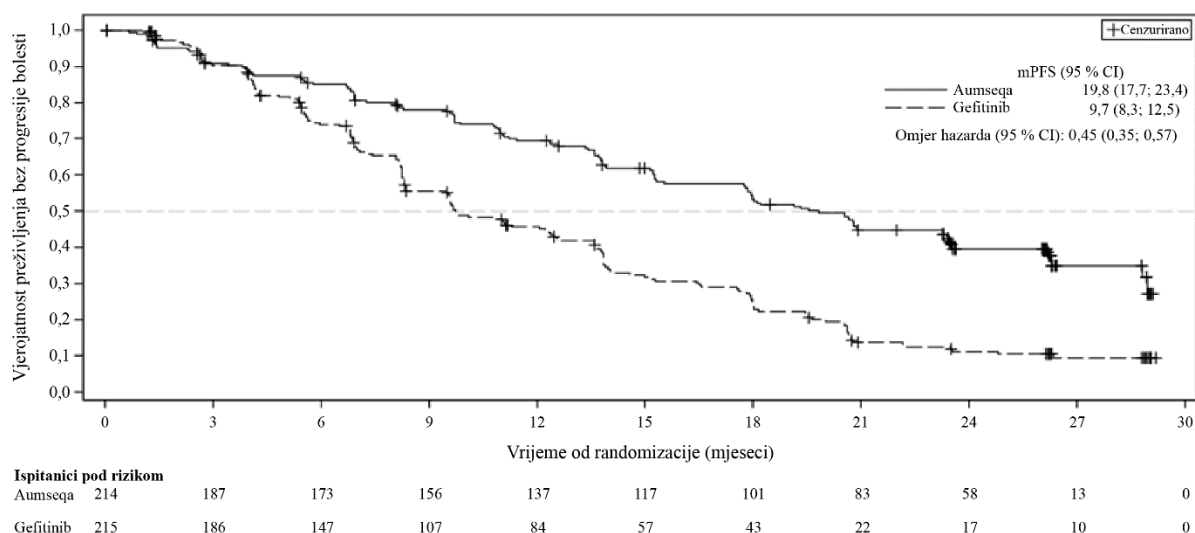
Napomena: [1] Stratificirani Coxov model proporcionalnih hazarda.

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), HR: omjer hazarda (engl. *hazard ratio*), NA: nije primjenjivo / nije dostupno (engl. *not applicable/available*)

[‡] Podaci za ORR i DoR temelje se na nepotvrđenom odgovoru.

Slika 1 prikazuje Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača u ispitivanju AENEAS.

Slika 1. Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača u ispitivanju AENEAS*§



*Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS)

§. Datum prestanka prikupljanja podataka: 06. kolovoza 2021.

U naknadnoj analizi s datumom prestanka prikupljanja podataka od 30. rujna 2022. godine, umrlo je ukupno 109 ispitanika (50,9 %) iz skupine liječene aumolertinibom i 126 ispitanika (58,6 %) iz one liječene gefitinibom. Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) na ažurirani datum prestanka prikupljanja podataka bio je 39,16 mjeseci u skupini liječenoj aumolertinibom i 31,15 mjeseci u skupini liječenoj gefitinibom.

Analiza središnjeg živčanog sustava (post hoc)

Od 429 ispitanika, 106 ispitanika (51 u skupini za lijek Aumseqa i 55 u skupini za gefitinib) imalo je početne metastaze u mozgu koje je identificiralo i potvrdilo neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. *independent review committee*, IRC). U toj skupini ispitanika, isključujući 7 ispitanika koji su primali terapiju zračenjem unutar 3 mjeseca prije započetog liječenja u sklopu ispitivanja, ORR je iznosio 60,4 % (95 % CI: 45,3; 74,2) za lijek Aumseqa naspram 47,1 % (95 % CI: 32,9; 61,5) za gefitinib.

Ispitanici s prethodno liječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om pozitivnim na mutaciju EGFR-a u ispitivanju faze 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

U ispitivanju HS-10296-12-01 (APOLLO), dio 3. (proširenje doziranja), koje je bilo otvoreno ispitivanje s jednom skupinom ispitanika, procjenjivale su se sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Aumsega u preporučenoj dozi od 110 mg jednom dnevno u ispitanika pozitivnih na mutaciju T790M. Ispitanici su morali biti pozitivni na mutaciju T790M prema testiranju koje je u središnjem laboratoriju² provedeno na uzorku biopsije uzetom nakon progresije bolesti do koje je došlo poslije posljednjeg liječenja s EGFR TKI. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je ORR prema procjeni ICR-a.

Ispitanici (n = 244) u dobi od 27 do 87 godina (medijan 61,0 godina s 37,3 % ispitanika u dobi ≥ 65 godina) primali su lijek Aumsega jednom dnevno. Od tih ispitanika 142 (58,2 %) su bile žene, a 102 (41,8 %) muškarci; 178 (73,0 %) nisu nikada bili pušači; 4 su bila aktivni pušači (1,6%), a 62 (25,4%) ispitanika prestala su pušiti. Tumori svih ispitanika imali su mutaciju T790M, uključujući 155 ispitanika (63,5 %) s delecijom egzona 19, 85 ispitanika (34,8 %) s mutacijom L858R, a 4 ispitanika (1,6 %) imalo je druge mutacije EGFR-a. Osamdeset i pet ispitanika (34,8 %) imalo je ocjenu ECOG funkcionalnog statusa 0, a 159 (65,2 %) imalo je 1. Devedeset ispitanika (36,9 %) imalo je metastaze u mozgu.

ORR prema procjeni IRC-a iznosio je u primarnoj analizi 65,6 % (95 % CI: 59,2; 71,5). Nakon dodatnog 31 mjeseca dugoročnog praćenja poslije primarne analize, ORR je prema procjeni IRC-a iznosio 68,9 % (95 % CI: 62,6; 74,6). U dugoročnim analizama, medijan DOR-a iznosio je prema IRC-u 15,1 mjesec (95% CI: 12,9; 16,6).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Aumsega u svim podskupinama pedijatrijske populacije u bolesnika s karcinomom pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene aumolertinib se brzo apsorbirao i medijan postizanja vršne koncentracije u plazmi nakon primjene jedne i više doza bio je 4 do 6 sati. Medijan vremena do postizanja vršnih koncentracija u plazmi njegova primarnog aktivnog metabolita HAS-719 bio je 4 do 6 sati nakon primjene višestrukih doza. U rasponu doza od 55 do 220 mg, izloženosti aumolertinibu i metabolitu HAS-719 (AUC) i vrijednosti C_{max} povećale su se neznatno manje od načina proporcionalnog dozi. Koncentracije aumolertiniba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su za 8 dana s akumulacijom od približno 1,8 puta prema AUC-u nakon primjene jednom dnevno. Koncentracije HAS-719 u stanju dinamičke ravnoteže postignute su za 15 dana s akumulacijom od približno 4,6 puta prema AUC-u nakon primjene doze aumolertiniba jednom dnevno.

Farmakokinetički parametri kod primjene višestrukih doza aumolertiniba i HAS-719 prikazani su u tablici 5.

² Za identifikaciju mutacija u egzonomima 18, 19, 20 i 21 gena *EGFR* u uzorcima tkiva i plazme upotrijebljen je cobas® test za mutacije EGFR-a v2. Test lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) u stvarnom vremenu upotrijebljen je kao prateća dijagnostika i pomoć u odabiru ispitanika s NSCLC-om za liječenje inhibitorima tirozin kinaze EGFR-a.

Tablica 5. Farmakokinetički parametri kod primjene višestrukih doza aumolertiniba i HAS-719 nakon peroralne primjene aumolertiniba od 110 mg u odraslih bolesnika s NSCLC-om

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

* Na temelju analize bez odjeljaka iz 3. dijela, dijela ispitivanja faze 1/2 s proširenjem doziranja.

AUC_{τ} = površina ispod krivulje za koncentracija u plazmi u funkciji vremena od nule do kraja intervala doziranja,

$C_{\max}$ = maksimalna koncentracija, $C_{\min}$ = najniža koncentracija, CV = koeficijent varijacije

Učinci hrane

Na temelju kliničkog farmakokinetičkog ispitivanja, hrana ne mijenja bioraspoloživost aumolertiniba u klinički značajnoj mjeri (AUC se povećao za 20 % [90 % CI: 10; 30] bez promjene vrijednosti $C_{\max}$).

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, prividni volumen distribucije aumolertiniba u ispitanika s NSCLC-om u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 875 l. *In vitro* se aumolertinib i HAS-719 vezuju za proteine u plazmi u velikoj mjeri ($\geq 99,5$ %). Pokazalo se da se aumolertinib vezuje i na albumin i na α -kiselu glikoprotein neovisno o koncentraciji u klinički relevantnim koncentracijama *in vitro*. Omjer krv/plazma aumolertiniba bio je u ljudi < 1 , što ukazuje na ograničeno raspodjeljivanje u crvene krvne stanice.

Biotransformacija

Aumolertinib se primarno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 citokroma P450 uz manji doprinos enzima CYP3A5, CYP1A2 i CYP2A6. HAS-719 je aktivan glavni cirkulirajući metabolit koji nastaje putem N-demetilacije.

Eliminacija

U ljudi, nakon jednokratne peroralne doze aumolertiniba od 110 mg približno 85 % primijenjene doze izlučilo se u fecesu u obliku aumolertiniba i njegovih metabolita, dok se približno 5 % doze izlučilo u urinu. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka aumolertiniba i HAS-719 iznosila je približno 31 sat odnosno 55 sati.

Ostale informacije o interakcijama s drugim lijekovima

Interakcije s proteinima prijenosnicima

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da aumolertinib nije supstrat OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i MATE2-K.

U *in vitro* ispitivanjima, aumolertinib nije inhibirao OATP1B3, OAT3, MATE2-K, ili pumpu za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP). Aumolertinib je slabi inhibitor polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1, prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT)1 i OCT2 *in vitro*. Uzimajući u obzir $C_{\max}$ aumolertiniba nakon doze od 110 mg jednom dnevno, ne očekuje se da bi interakcije između aumolertiniba i supstrata OATP1B1, OAT1 i OCT2 bile klinički relevantne.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, aumolertinib je supstrat P-gp-a i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast-cancer resistance protein*, BCRP).

Na temelju *in vitro* ispitivanja, aumolertinib je inhibitor BCRP-a, međutim, na temelju analize fiziološki utemeljene farmakokinetike (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) ne očekuje se da su interakcije između aumolertiniba i supstrata BCRP-a klinički relevantne.

Interakcije s enzimima koji metaboliziraju lijek

Na temelju *in vitro* ispitivanja, aumolertinib nije inhibirao glavne enzime ljudskog citokroma P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 [2 supstrata]).

In vitro, aumolertinib je inducirao ekspresiju CYP1A2, međutim, ne očekuje se da bi taj učinak bio klinički relevantan. *In vitro*, aumolertinib je inducirao ekspresiju CYP3A4 i bio je o vremenu ovisan inhibitor CYP3A. U kliničkom ispitivanju aumolertinib je smanjio izloženost midazolamu (osjetljivom supstratu CYP3A) za približno 27 % te se stoga smatra slabim induktorom CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Utvrđeno je da je aumolertinib inhibitor UGT1A1 i UGT2B7 *in vitro*. Uzimajući u obzir C_{max} koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene dnevne doze od 110 mg, nije vjerojatno da taj nalaz ima kliničku relevantnost. Intestinalne interakcije ne mogu se isključiti, međutim, utjecaj u kliničkom smislu nije poznat.

Posebne populacije

Dob, spol, tjelesna težina i etnička pripadnost

U analizi populacijske farmakokinetike nisu ustanovljeni klinički značajni odnosi između izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{ss}) i bolesnikove dobi (raspon: od 27 do 89 godina), spola (60 % žene), etničke pripadnosti i tjelesne težine (raspon: od 37 do 106 kg).

U dosad provedenim ispitivanjima, većina zdravih dobrovoljaca i ispitanika bili su po etničkoj pripadnosti Han Kinezi. Međutim, prema podacima farmakokinetičkog ispitivanja provedenog u zdravih dobrovoljaca druge etničke pripadnosti, nakon primjene jednokratne doze nisu ustanovljene klinički značajne razlike u farmakokinetici aumolertiniba između kineskih i ne-kineskih ispitanika (uključujući bijelce, crnce / Afroamerikance i Hispano/Latinoamerikance). Jedno dodatno farmakokinetičko ispitivanje u stanju dinamičke ravnoteže, provedeno u europskih ispitanika s NSCLC-om, nije pronašlo klinički značajne farmakokinetičke razlike za aumolertinib i njegov metabolit HAS-719 između kineskih i ne-kineskih ispitanika (bijelaca).

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam putem jetre glavni je put klirensa aumolertiniba, a CYP3A4 glavni je enzim koji katalizira biotransformaciju aumolertiniba. U kliničkim ispitivanjima, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, vrijednosti C_{max} i AUC smanjile su se do 54 % odnosno 31 % u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i za približno 64 % odnosno 50 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, klinički relevantne promjene nisu opažene u izloženosti nevezanog aumolertiniba u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nije ustanovljen učinak funkcije jetre na izloženost aumolertinibu (procijenjeno na temelju biljega funkcije jetre AST-a, ALT-a, albumina, ukupnog bilirubina, i prema kategoriji oštećenja funkcije jetre koju je definirala Radna skupina za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG]).

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je bubrežni klirens aumolertiniba zanemariv. Posljedično tome, ne očekuje se da će smanjena funkcija bubrega izmijeniti farmakokinetiku aumolertiniba.

U analizi populacijske farmakokinetike, izloženosti aumolertinibu i metabolitu HAS-719 bile su slične u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min), ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min) i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega

(CLCr $\geq$ 90 ml/min). Aumolertinib nije procijenjen u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLCr $<$ 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni nalazi opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i/ili pasa obuhvaćali su učinke na kožu, probavni trakt, usta, oči, muške mliječne žlijezde, jetra i pluća, i bili su u skladu s farmakologijom inhibicije EGFR-a. Na temelju opaženih nalaza nisu dobivene granice sigurnosti s obzirom na klinički relevantnu izloženost. Ciljni organi toksičnosti kod primjene podnošljivih doza uglavnom su se potpuno ili djelomično oporavili tijekom ili na kraju faze oporavka kronične toksičnosti.

Neklinički podaci pokazuju da aumolertinib i njegov metabolit (HAS-719) inhibiraju h-ERG kanal, pa se učinak produljenja QTc intervala ne može isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena s aumolertinibom. Prema rezultatima *in vitro* ispitivanja ne očekuje se da je aumolertinib fototoksičan.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju plodnosti u štakora, kod primjene doze od 100 mg/kg s time da je doziranje počelo prije implantacije, opažena su smanjenja srednjih vrijednosti broja žutih tijela, mjesta implantacije, živih fetusa, zajedno s povećanim postimplantacijskim gubitkom. U parametrima sjemena nisu uočene promjene povezane s liječenjem. Uzimajući u obzir i neke objavljene podatke koji navode smanjenu plodnost miševa koji nemaju ekspresiju Egfr-a, plodnost ženki mogla bi biti oštećena liječenjem aumolertinibom. Razine izloženosti pri dozi od 30 mg/kg za koje se pokazalo da nemaju učinka na plodnost štakora, usporedive su s onima dosegnutim u bolesnika kod primjene maksimalne preporučene doze.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, pri dozama do 100 mg/kg (što odgovara izloženosti 3,4 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalno preporučenoj dozi za ljude) nije bilo učinaka na embriofetalni razvoj povezanih s aumolertinibom.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u kunića, životinje su primale doze u rasponu od 5 do 30 mg/kg na dan, što je odgovaralo razinama izloženosti nižim (od 0,1 do 0,6 puta) od onih kojima su izloženi bolesnici pri maksimalno preporučenoj dozi. Toksičnost za majku opažena je kod svih razina doze. Osobito, smrtnost majki i spontani pobačaji opaženi su pri dozama $\geq$ 15 mg/kg, a prijevremeni okoti događali su se pri dozi od 30 mg/kg. Smrtnost fetusa uočena je kod svih razina doza, s time da se broj živih fetusa smanjivao kod 30 mg/kg. Ispitivanje fetusa pokazalo je učinke povezane s liječenjem u razvoju fetalnog sternuma (smanjena stopa osifikacije pri svim dozama i smanjen broj segmenata prsne kosti (*sternebrae*) pri $\geq$ 15 mg/kg), kao i povećanu abnormalnost u grananju arterije (u svim dozama).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
laktoza
natrijev stearilfumarat (E485)
magnezijev stearat (E572)

Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela bočica izrađena od polietilena visoke gustoće (HDPE) s aluminijskim zatvaračem sigurnim za djecu, nepropusno zabrtvljenim toplinskom indukcijom, i spremnikom sa sredstvom za sušenje od silikagela i bijelom polipropilenskom (PP) kapicom.

Jedna bočica sadrži 60 filmom obloženih tableta.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2006/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aumseqa 55 mg filmom obložene tablete
aumolertinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži aumolertinibmesilat u količini koja odgovara 55 mg aumolertiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje niti ga ukloniti iz bočice.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2006/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

aumseqa 55 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Aumseqa 55 mg filmom obložene tablete
aumolertinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži aumolertinibmesilat u količini koja odgovara 55 mg aumolertiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2006/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Aumseqa 55 mg filmom obložene tablete aumolertinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Aumseqa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aumseqa
3. Kako uzimati Aumseqa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aumseqa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aumseqa i za što se koristi

Lijek Aumseqa sadrži djelatnu tvar aumolertinib, koja pripada skupini lijekova pod nazivom inhibitori protein kinaze koji se koriste za liječenje raka. Lijek Aumseqa namijenjen je za liječenje odraslih osoba s rakom pluća nemalih stanica koje imaju određene promjene (mutacije) u genu koji kodira EGFR (receptor epidermalnog čimbenika rasta, engl. *epidermal growth factor receptor*).

Aumseqa se primjenjuje ako se rak proširio lokalno ili se proširio na druge dijelove tijela. Može se koristiti:

- kao prvi lijek koji ćete primiti za liječenje raka ako imate rak s mutacijom pod nazivom „aktivirajuće mutacije EGFR-a“ ili
- ako ste već bili liječeni zbog raka drugim lijekovima koji su inhibitori protein kinaze, a rak koji imate pozitivan je na mutaciju T790M EGFR-a.

Kako Aumseqa djeluje

U stanicama raka pluća, protein EGFR često je prekomjerno aktivan zbog mutacija gena, što uzrokuje nekontrolirani rast stanica raka. Aumseqa djeluje tako što blokira EGFR kada sadrži specifične mutacije. To može pomoći u usporavanju ili zaustavljanju rasta stanica raka pluća. Također, može pomoći smanjiti veličinu tumora.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ovaj lijek djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aumseqa

Nemojte uzimati Aumseqa

- ako ste alergični na aumolertinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate ili ste imali:
 - o poremećaj ritma srca, kao što su abnormalno ubrzani ili nepravilni otkucaji srca ili stanje koje se naziva produljenje QT intervala
 - o članove obitelji s kojima ste u krvnom srodstvu koji su imali abnormalno ubrzane ili nepravilne otkucaje srca ili koji su iznenada umrli zbog srčanih problema.

Obratite se liječniku ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Aumseqa:

- ako ste imali upalu pluća
- ako ste imali probleme sa srcem ili povišeni krvni tlak – liječnik će Vas pažljivo pratiti
- ako ste imali krvne ugruške u krvnim žilama
- ako imate bolest bubrega ili jetre u povijesti bolesti – liječnik će provesti pretrage da utvrdi kako Vam rade bubrezi i jetra i može ih nastaviti pratiti tijekom liječenja.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete ovaj lijek.

Odmah se obratite liječniku dok uzimate ovaj lijek:

- ako iznenada počnete otežano disati uz kašalj ili vrućicu
- ako imate brze ili nepravilne otkucaje srca, omaglicu, ošamućenost, nelagodu u prsnoj koži, nedostatak zraka ili nesvjesticu
- ako imate jaki proljev ili povraćate
- ako osjećate neobjašnjivu mišićnu bol, osjetljivost ili slabost, otežano pokrećete ruke ili noge, mokraća je tamne boje poput čaja ili smanjeno mokrite. To bi mogli biti znakovi da mišići postaju zahvaćeni teškom upalom.

Djeca i adolescenti

Lijek Aumseqa nemojte davati djeci i adolescentima jer nije poznato je li lijek Aumseqa siguran za primjenu i učinkovit u osoba mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Aumseqa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i lijekove koji se dobiju bez recepta. To je zato što lijek Aumseqa može utjecati na to kako djeluju drugi lijekovi. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na to kako Aumseqa djeluje.

Aumseqa može utjecati na to koliko dobro djeluju lijekovi navedeni u nastavku i/ili povećati nuspojave tih lijekova, ili bi ti lijekovi mogli utjecati na nuspojave lijeka Aumseqa. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika o lijekovima koje uzimate, a osobito:

- verapamil – primjenjuju se za visoki krvni tlak i za kontrolu boli u prsnoj koži
- posakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija
- ritonavir, kobicistat, nelfinavir, lopinavir – primjenjuju se za liječenje infekcije virusom ljudske imunodeficijencije (HIV) / AIDS-a
- klaritromicin – primjenjuje se za liječenje bakterijske infekcije
- dabigatran – primjenjuje se za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka
- feksofenadin – primjenjuju se za liječenje simptoma alergije
- digoksin – primjenjuje se za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja ili drugih srčanih tegoba
- kolhicin – primjenjuje se za ublažavanje simptoma gihta
- nefazodon – primjenjuje se za liječenje depresije
- metformin – primjenjuje se za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelovanje lijeka Aumsega. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika o lijekovima koje uzimate:

- fenitoinnatrij, karbamazepin, fenobarbital – primjenjuju se za sprječavanje napadaja
- rifampicin, rifabutin – primjenjuju se za liječenje tuberkuloze i bakterijskog meningitisa
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek koji se koristi kod depresije
- bosentan – primjenjuje se u slučaju visokog krvnog tlaka u plućima
- mitotan – primjenjuje se za liječenje Cushingove bolesti
- efavirenz – primjenjuje se za liječenje infekcije HIV-a / AIDS-a.

Ako uzimate bilo koji od prethodno navedenih lijekova, obratite se liječniku prije nego što uzmete lijek Aumsega.

Liječnik će s Vama razmotriti odgovarajuće opcije liječenja.

Lijek Aumsega s hranom i pićem

Dok uzimate lijek Aumsega morate izbjegavati konzumaciju soka od grejpa jer on može povećati nuspojave.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Budući da možda postoji rizik da lijek Aumsega naštetiti nerođenom djetetu, morate izbjegavati trudnoću dok uzimate ovaj lijek.

Ako možete zatrudnjeti, morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 4 tjedna nakon što završite liječenje lijekom Aumsega. To je zato što ovaj lijek ostaje u tijelu još neko vrijeme. Aumsega može ometati djelovanje oralnih hormonskih kontraceptiva. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja je najprikladnija metoda kontracepcije.

Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite liječnika. Liječnik će zajedno s Vama odlučiti morate li nastaviti uzimati lijek Aumsega.

Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek. To je zato što nije poznato može li lijek prijeći u majčino mlijeko i predstavlja li to rizik za Vaše dijete. Dojenje se mora obustaviti tijekom liječenja lijekom Aumsega i još 4 tjedna nakon završetka liječenja lijekom Aumsega.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aumsega malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Možete osjetiti umor i omaglicu. Ako osjetite umor i/ili omaglicu, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se simptomi ne povuku.

Aumsega sadrži laktozu

Aumsega sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aumsega sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aumsega

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

Preporučena doza su dvije tablete od 55 mg jedanput na dan.

Ako je potrebno, liječnik Vam može smanjiti dozu na jednu tabletu od 55 mg na dan ili privremeno zaustaviti liječenje. Važno je da liječniku kažete za nuspojave koje imate.

Kako uzimati ovaj lijek

- Aumseqa tablete uzimaju se kroz usta.
- Tablete progutajte cijele s malo vode. Nemojte drobiti ili žvakati tablete jer su te tablete izrađene da se progutaju cijele.
- Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez hrane.
- Uzimajte lijek Aumseqa svaki dan u približno isto vrijeme.

Ako imate teškoća s gutanjem tableta, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ako uzmete više Aumseqa nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što je trebalo, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Možda Vam je potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Aumseqa

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako sljedeću dozu morate uzeti za manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite svoju sljedeću normalnu dozu prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (to znači 2 puta po 2 tablete) da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Aumseqa

Važno je da ovaj lijek uzimate svaki dan, sve dok Vam ga liječnik propisuje.

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste razgovarali s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako Vam se pojavi bilo koja od nuspojava navedenih nastavku, prestanite uzimati lijek i odmah potražite liječničku pomoć:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Upala pluća. Aumseqa može prouzročiti upalu pluća (intersticijsku bolest pluća, pneumonitis), koja u nekih osoba može imati smrtni ishod. Simptomi mogu uključivati:
 - o iznenadno otežano disanje uz kašalj i vrućicu
 - o nedostatak zraka u mirovanju ili se pogoršava pri naporu
 - o suhi kašalj koji ne prolazi
- Krvni ugrušci. Aumseqa može uzrokovati nastanak krvnih ugrušaka u plućima (plućna embolija). Simptomi se mogu znatno razlikovati, a uključuju:
 - o nedostatak zraka
 - o bol u prsnoj koži
 - o krv u iskašljaju

Krvni ugrušci mogu nastati i u drugim dijelovima tijela. Znakovi i simptomi uključuju:

- ☐ brze i nepravilne otkucaje srca
- ☐ ošamućenost
- ☐ prekomjerno znojenje
- ☐ vrućicu
- ☐ bol ili oticanje nogu
- ☐ hladnu/ljepljivu kožu

- Promjene srčanog ritma. Aumseqa može utjecati na električnu aktivnost srca što se u nekih osoba može razviti u potencijalno ozbiljno srčano stanje. Posljedice mogu biti:
 - ☐ vrlo brzi i nepravilni otkucaji srca koji uzrokuju nesvjesticu
 - ☐ omaglica
 - ☐ ošamućenost
 - ☐ nelagoda u prsnom košu
 - ☐ nedostatak zrakaRizik od problema sa srčanim ritmom može biti veći u osoba s već postojećom bolešću srca ili u onih koji uzimaju druge lijekove.
- Upala mišića i oštećenje mišića. Aumseqa može uzrokovati upalu ili razgradnju mišićnog tkiva, što zatim može dovesti do oštećenja bubrega. Simptomi oštećenja mišića uključuju:
 - ☐ neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost
 - ☐ teškoće pri pokretanju ruku ili nogu
 - ☐ tamnu boju mokraće poput čaja
 - ☐ ili smanjeno mokrenje.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- *Zatajivanje srca ili problemi sa srčanim mišićem.* Aumseqa može utjecati na to koliko dobro srce pumpa krv. Znakovi i simptomi uključuju:
 - ☐ povećane otkucaje srca
 - ☐ nedostatak zraka u mirovanju
 - ☐ umor
 - ☐ oticanje nogu, gležnjeva i stopala

Rizik od problema sa srčanim ritmom može biti veći u osoba s već postojećom bolešću srca ili u onih koji uzimaju druge lijekove.

Prestanite uzimati lijek Aumseqa i odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako opazite bilo koju od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- odstupanja u razini jetrenih enzima poznata kao povišena aspartat aminotransferaza (AST) i povišena alanin aminotransferaza (ALT) – ti su enzimi normalno prisutni u krvi u niskim razinama, a povećanje može biti znak nezdrave ili oštećene jetre
- anemija – stanje kod kojega nema dovoljno zdravih crvenih krvnih stanica koje su potrebne za prijenos odgovarajuće količine kisika do tkiva u tijelu
- kašalj, curenje nosa, grlobolja zbog infekcije sinusa, krajnika ili grla
- žarenje pri mokrenju, učestalo mokrenje, učestali nagon na mokrenje, bol ili pritisak u leđima ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći, mutna, tamna mokraća ili mokraća neobičnog ili jakog mirisa, u nekim slučajevima pomiješana s krvlju
- smanjen broj trombocita – krvnih stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi
- smanjen broj bijelih krvnih stanica – smanjen broj stanica koje se bore protiv infekcija
- proljev
- povišena razina bilirubina u krvi – povećanje može biti znak nezdrave ili oštećene jetre
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, što može biti znak oštećenja mišića
- povišene razine kreatinina u krvi, što može biti znak problema s bubrezima

- snižene razine natrija ili kalija u krvi, što može dovesti do mučnine i povraćanja, glavobolje, smetenosti, nemira i razdražljivosti, mišićne slabosti, grčeva, kome ili napadaja
- ranice u ustima
- osip
- svrbež – neugodan osjećaj na koži koji izaziva želju za češanjem
- povraćanje

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- krvni tlak viši od normalnog
- abnormalno visoka razina mokraćne kiseline u krvi, što može uzrokovati otečene i bolne zglobove
- smanjen apetit
- suhe oči, zamagljen vid
- povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi – to može biti znak neke vrste oštećenja tkiva ili bolesti
- povišene razine gama glutamiltransferaze, što može ukazivati na probleme s jetrom, gušteračom ili bubrezima
- smanjen broj limfocita – smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može dovesti do smanjene sposobnosti za borbu protiv infekcija
- mučnina
- povišena razina proteina u mokraći, što može rezultirati pjenušavom mokraćom i može biti znak problema s bubrezima
- suha koža
- crveni kožni osip koji svrbi
- oticanje i gnoj oko noktiju, zadebljani nokti ili nokti promijenjene boje
- bronhitis, upala pluća – infekcija pluća
- konjunktivitis – infekcija očiju.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nelagoda oka ili osjećaj stranog tijela u oku
- crvenilo očiju
- promjene bjeloočnica koje čine vid nejasnim
- otečena(e) vjeđa(e)
- crvene, osjetljive kvрге na koži
- crvenilo, oticanje i bol u dlanovima i/ili tabanima
- bubuljice ili prištići oko dlake ili folikula

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako opazite neku od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aumseqa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

Bočica s tabletama mora sadržavati sredstvo za sušenje (desikant) koje pomaže održavati tablete suhima. Ako ono nedostaje ili ako je aluminijski zatvarač ispod kapice otvoren ili slomljen kada prvi put otvarate bočicu, obratite se ljekarniku koji će Vam reći što trebate učiniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aumsega sadrži

- Djelatna tvar je aumolertinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži aumolertinibmesilat u količini koja odgovara 55 mg aumolertiniba.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460), natrijev škroboglikolat (vrsta A), laktoza, natrijev stearilfumarat (E485), magnezijev stearat (E572), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172) (pogledajte dio 2).

Kako Aumsega izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete veličine 7 mm, okrugle su, bikonveksne, žute, s utisnutom oznakom „E1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

Svaka kutija sadrži jednu plastičnu bočicu sa 60 filmom obloženih tableta i sredstvom za sušenje (desikantom). Nemojte progutati sredstvo za sušenje. Nemojte ga uklanjati iz bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu> i na internetskoj stranici Njemačke.