

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aumseqa 55 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

55 mg aumolertiniibbel egyenértékű aumolertinib-mezilátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

15,3 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Világossárga, 7 mm-es, kerek, azonnali hatóanyag-leadású tabletták; egyik oldalán „E1” mélynyomású jelzéssel van ellátva, másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aumseqa az alábbiak kezelésére javallott monoterápiaként:

- előrehaladott nem kisesejtes tüdőrák (NSCLC) első vonalbeli kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akiknél a daganatot az EGFR 19-es exon deléciója vagy a 21-es exon (L858R) szubsztitúciós mutációja jellemzi (a biomarker alapú betegkiválasztást lásd a 4.2 pontban).
- előrehaladott, EGFR T790M mutációra pozitív NSCLC kezelésére felnőtt betegeknél (a biomarker alapú betegkiválasztást lásd a 4.2 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aumseqa-kezelést a daganattellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell indítania.

Betegkiválasztás

A tumor- vagy a plazmamintákban az EGFR-mutáció státuszát a megfelelő rendeltetésű, CE jelzéssel ellátott *in vitro* diagnosztikai (IVD) eszközzel kell értékelni. Ha nem áll rendelkezésre CE jelzésű *in vitro* diagnosztikai eszköz, akkor egy másik validált vizsgálatot kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Az Aumseqa javasolt dózisa naponta egyszer 110 mg (2 db 55 mg-os tabletták).

A gyógyszer szedését a betegség progressziójáig vagy az elviselhetetlen toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Kimaradt dózis

Ha az Aumsega egy dózisa kimarad, a nap folyamán pótolni kell, amint a betegnek eszébe jut. Azonban ha a következő dózis 12 órán belül esedékes, akkor a kimaradt dózist ki kell hagyni. A kimaradt adag pótlására a beteg nem vehet be egyszerre két dózist.

A QTc-intervallum megnyúlása

Elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni a kezelés megkezdése előtt, legalább egyszer a kezelés első 3 hete alatt és azt követően rendszeresen, ha az klinikailag indokolt. A QTc-intervallum rendellenességeit azonnal kezelni kell (lásd 1. táblázat és 4.4 pont).

Szívelégtelenség

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan ismert cardiovascularis kockázati tényező(k) és betegség(ek) áll(nak) fenn, amelyek befolyásolhatják a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF), legalább az LVEF értékelésével monitorozni kell a szívfunkciót a kezelés megkezdését megelőzően és az Aumsega-kezelés ideje alatt (lásd 4.4 pont).

Egyidejű alkalmazás erős CYP3A4-inhibitorokkal

Ha nem lehet elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorral (pl. grépfrútlé, klaritromicin, itraconazol vagy lopinavir) történő egyidejű alkalmazást, akkor az Aumsega dózist 110 mg-ról 55 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Mellékhatások miatti dózismódosítás

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján szükség lehet a kezelés megszakítására és/vagy a dózis csökkentésére, illetve a kezelés végleges abbahagyására.

Ha dóziscsökkentés szükséges, akkor a dózist a naponta egyszer szedett 110 mg-ról (2 db tabletta) 55 mg-ra (1 db tabletta) kell csökkenteni.

A mellékhatások miatti dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Az Aumsega ajánlott, mellékhatások miatti dózismódosításai

Mellékhatás	Súlyosság	Dózismódosítás
Interstitialis tüdőbetegség	Bármely fokozat	Véglegesen hagyja abba az Aumsega alkalmazását.
A QTc-intervallum megnyúlása	A QTc-intervallum megnyúlt értéke 480 és legfeljebb 500 ms közötti (2. fokozat)	2 hétre függessze fel az Aumsega alkalmazását. Ha a QTc-intervallum nem rendeződik legfeljebb 480 ms értékre, akkor véglegesen hagyja abba az Aumsega alkalmazását. Ha a QTc-intervallum rendeződik legfeljebb 480 ms értékre vagy 30 ms-on belülre a kiindulási értékhez képest, akkor folytassa 110 mg-mal a kezelést. 2 hétig legalább hetente monitorozza az EKG-t, ha megtörtént a visszatérés a legfeljebb 480 ms értékre. Ha klinikailag indokolt, monitorozza és pótolja az elektrolitokat.

		Vizsgálja felül az egyidejűleg alkalmazott, a QTc-intervallum ismert megnyúlását okozó gyógyszereket, és állítsa be azok dózisát (lásd 4.5 pont).
	A QTc-intervallum megnyúlt értéke 500 ms-nál hosszabb vagy a kiindulási értékénél 60 ms-nál hosszabb (3. fokozat)	2 hétre függessze fel az Aumseqa alkalmazását. Ha a QTc-intervallum nem rendeződik legfeljebb 480 ms értékre vagy 30 ms-on belülre a kiindulási értékhez képest, akkor véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását. Ha a QTc-intervallum rendeződik legfeljebb 480 ms értékre: • az első előforduláskor: folytassa a kezelést 110 mg dózissal. • a második előforduláskor vagy kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél az első előforduláskor: folytassa a kezelést 55 mg dózissal (lásd 4.4 pont). Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását, ha a tünetek/jelek bármikor visszatérnek a csökkentett dózis (55 mg) mellett. 2 hétig legalább hetente monitorozza az EKG-t, ha a QTc-intervallum visszatér a legfeljebb 480 ms értékre. Ha klinikailag indokolt, monitorozza és pótolja az elektrolitokat. Vizsgálja felül az egyidejűleg alkalmazott, a QTc-intervallum ismert megnyúlását okozó gyógyszereket, és állítsa be azok dózisát (lásd 4.5 pont).
	<i>Torsades de pointes</i> -hoz, polimorf kamrai tachycardiához társult megnyúlás, vagy más súlyos arrhythmia jelei/tünetei	Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását.
Szívelégtelenség	Az LVEF tünetmentes, a kiindulási értékhez viszonyított 10%-osnál nagyobb vagy az 50%-os érték alá történő csökkenése	2 hétre függessze fel az Aumseqa alkalmazását. Ha az LVEF visszatér a kiindulási értékre vagy az 50%-os érték feletti értékre: • az első előforduláskor: folytassa a kezelést 110 mg dózissal. • a második előforduláskor: folytassa a kezelést 55 mg dózissal. Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását,

		ha a tünetek/jelek bármikor visszatérnek a csökkentett dózis (55 mg) mellett.
	Tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség	Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását.
Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint (CPK) a vérben/ rhabdomyolysis	3. fokozat, izomtünetekkel (pl. izomérzékenység, izomrángások vagy myalgia)	2 hétre függessze fel az Aumseqa alkalmazását. Ha az izomtünetek megszűnnek és a vérben a CPK-szint emelkedése legfeljebb 3. fokozatú: • az első előforduláskor: folytassa a kezelést 110 mg dózissal. • a második előforduláskor: folytassa a kezelést 55 mg-mal. Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását, ha a tünetek/jelek bármikor visszatérnek a csökkentett dózis (55 mg) mellett. Ha az izomtünetek nem szűnnek meg és a CPK-emelkedés nem javul legalább 2. fokozatúra, véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását.
	4. fokozat, izomtünetekkel (pl. izomgyengeség, izomrángások vagy myalgia) vagy anélkül	2 hétre függessze fel az Aumseqa alkalmazását. Ha az izomtünetek megszűnnek és a vérben a CPK-szint emelkedése legfeljebb 3. fokozatú, akkor az első előforduláskor folytassa a kezelést 55 mg-os dózissal. Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását, ha a tünetek/jelek bármikor visszatérnek ennél a dózishoz. Ha az izomtünetek nem szűnnek meg és a CPK-emelkedés legalább 3. fokozatú marad, véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását.
Egyéb mellékhatások	legalább 3. fokozat	2 hétre függessze fel az Aumseqa alkalmazását. Ha a mellékhatás legfeljebb 2. fokozatúra enyhül: • az első előforduláskor: folytassa a kezelést 110 mg dózissal. • a második előforduláskor: folytassa a kezelést 55 mg dózissal. Véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását, ha a tünetek/jelek bármikor visszatérnek a csökkentett dózis (55 mg) mellett. Ha a mellékhatás nem enyhül legalább 2. fokozatúra, véglegesen hagyja abba az Aumseqa alkalmazását.

Fokozat (*Grade*) = az egyesült államokbeli Nemzeti Rákkutató Intézet (*National Cancer Institute*; NCI) nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE) szerint besorolt súlyosság, CPK = kreatin-foszfokináz, EKG = elektrokardiogram, LVEF = bal kamrai ejekciós frakció, QTc = korrigált QT

Különleges betegcsoportok

Nincs szükség dózismódosításra a beteg életkora, testtömege, neme, etnikai hovatartozása, illetve dohányzási státusza alapján (lásd 5.2 pont).

Idősek

Időseknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Klinikai vizsgálatok alapján nincs szükség dózismódosításra enyhe (Child–Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) vagy súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Klinikai vizsgálatok és populációs farmakokinetikai (PK) elemzések alapján nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az aumolertinibet nem értékelték súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CL_C] <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Elővigyázatosság szükséges az Aumseqa súlyos vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása során (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Aumseqa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A két 55 mg-os tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, szétrágás vagy összetörés nélkül.

Az Aumseqa-t minden nap körülbelül azonos időben kell bevenni. Étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Veleszületett hosszú QT-szindróma (lásd 4.4 pont).

Hirtelen szívhalál vagy polimorf kamrai arrhythmia a családi kórtörténetben (lásd 4.4 pont).

500 ms-nál hosszabb QT/QTc-intervallum, a korrekciós módszertől függetlenül (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EGFR-mutációs státusz értékelése

Az Aumseqa lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-s betegeknél történő alkalmazásának mérlegelésekor szükség van az EGFR-mutációs státusz meghatározására. Szövetmintából származó tumor-DNS vagy plazmamintából származó keringő tumor-DNS (ctDNA) alkalmazásával kell elvégezni az EGFR-mutációs státusz validált vizsgálatát.

Az EGFR-mutációs státusz – szövetalapú vagy plazmaalapú vizsgálat alkalmazásával kapott – pozitív eredménye az Aumseqa-kezelésre való alkalmasságot mutatja. Ugyanakkor, ha plazmaalapú ctDNS-vizsgálatot alkalmaznak és negatív az eredmény, akkor lehetőség szerint javasolt a tumorszövet alapú vizsgálatral való utánkövetés, mivel a plazmaalapú vizsgálat fals negatív eredményt is adhat. Kizárólag olyan vizsgálatok alkalmazhatók, amelyek igazoltan megfelelőek az EGFR-mutációs státusz meghatározására.

A QTc-intervallum megnyúlása

Az Aumseqa-val kezelt vizsgálati alanyoknál a QTc-intervallum megnyúlása fordult elő (lásd 4.8 pont). Az Aumseqa-val végzett klinikai vizsgálatok során egyetlen esetben jelentettek hirtelen szívhálált. A nyugalmi EKG-n klinikailag jelentős szívritmus- vagy vezetési zavarokat mutató betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból.

A betegeket tájékoztatni kell a QT-megnyúlás kockázatáról, annak jeleiről és tüneteiről (palpitatio, szédülés, syncope vagy akár szívmegállás), valamint fel kell hívni a figyelmüket, hogy ezek megjelenésekor azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz.

EKG-t kell elvégezni a kezelés megkezdése előtt, legalább egyszer a kezelés első 3 hete alatt és azt követően rendszeresen, ha az klinikailag indokolt. A szívfrekvenciával korrigált QT-nek (QTc) 480 ms-nál rövidebbnek kell lennie a kezelés megkezdése előtt, és kóros QT megjelenésekor a kezelőorvosoknak alaposan újra kell értékelniük az Aumseqa-kezelés elindításának előnyét és kockázatát (lásd 4.3 pont). Ha a megnyúlt QTc-intervallum 480–500 ms közötti érték, akkor az Aumseqa-kezelés csak kivételes esetekben indítható el, és a kezelést szoros figyelemmel kell kísérni.

A kezelés felfüggesztése és dózismódosítás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a megnyúlt QTc-intervallum igazoltan 480 ms-nál hosszabb (lásd 4.2 pont). A megnyúlt QTc-intervallumú betegeknél, akiknél a súlyos arrhythmia – többek között például a *torsade de pointes* és a kamrai tachycardia – tünete és jelei is kialakulnak, véglegesen abba kell hagyniuk az Aumseqa-kezelést és a standard kezelésnek megfelelően azonnali ellátásban kell őket részesíteni.

A QTc-intervallumot ismertén megnyújtó gyógyszerek egyidejű alkalmazása megnövelheti a QTc-intervallum megnyúlásának kockázatát, és – amikor csak lehetséges – ezt kerülni kell az Aumseqa-kezelés ideje alatt. A betegek kellő körültekintéssel kezelendők, és szoros figyelemmel kell kísérni a QTc-intervallum megnyúlását, ha más megfelelő terápia alkalmazása nem jöhet szóba (lásd 4.2, 4.5 és 4.8 pont).

Pangásos szívelégtelenség, elektroliteltérések esetén, vagy azoknál a betegeknél, akik a QTc-intervallum ismert megnyúlását okozó gyógyszereket (lásd 4.5 pont) alkalmaznak, rendszeres elektrokardiogram- (EKG-) vizsgálaton kell részt venniük, és az elektrolitszinteket monitorozni szükséges. Súlyos hányás és/vagy hasmenés esetén értékelni kell a szérum elektroliteltéréseit, különösen a hypokalaemiát/hypomagnesaemiát (lásd 4.2 pont).

Szívelégtelenség

Szívelégtelenség – beleértve az életveszélyes, illetve halálos kimenetelű eseményeket is – nem gyakran fordult elő az Aumseqa-val kezelt vizsgálati alanyoknál (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatokba történő beválasztáshoz az alanyoknak 40%-nál nagyobb bal kamrai ejekciós frakcióval (LVEF) kellett rendelkezniük.

Az LVEF-et potenciálisan befolyásoló, ismert cardiovascularis kockázati tényező(k) vagy betegség(ek) fennállása esetén a betegeknél a szívfunkciót monitorozni kell, legalább az LVEF-et értékelni kell az Aumseqa-val végzett kezelés megkezdése előtt és, ha az klinikailag indokolt, a kezelés ideje alatt is. Azoknál a betegeknél, akiknél tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség alakul ki a kezelés ideje alatt, fontolóra kell venni a cardialis monitorozást, beleértve az LVEF értékelését is, és véglegesen abba kell hagyni az Aumseqa-kezelést (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Intersticiális tüdőbetegség (ILD)

Az Aumseqa-val kezelt vizsgálati alanyoknál ILD előfordulását jelentették (lásd 4.8 pont). Az ILD halálos kimenetelű, illetve életveszélyes is lehet. Azokat a személyeket, akiknek ILD, gyógyszer okozta ILD, szteroidkezelést igénylő irradiációs pneumonitis, illetve klinikailag aktív ILD-re utaló bizonyíték szerepelt a kórtörténetében, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Azokat a betegeket, akiknél megmagyarázhatatlan, tüdőt érintő tünetek (pl. dyspnoe, köhögés vagy láz) akut epizódjai és/vagy fellángolásai fordulnak elő, az Aumseqa-kezelés ideje alatt vizsgálni kell a lehetséges ILD észlelése érdekében. Amíg e tünetek kivizsgálása megtörténik, a kezelést meg kell szakítani. Ha az ILD diagnosztizálásra kerül, az Aumseqa-kezelést véglegesen abba kell hagyni és az ILD megfelelő kezelését el kell indítani.

Vénás thromboemboliás események

Thromboemboliás eseményeket, köztük mélyvénás thrombosit, tüdőembóliát és agyi infarktust jelentettek az Aumseqa-val kezelt vizsgálati alanyoknál, köztük azoknál is, akik véralvadást gátló szer(ek)e)t kaptak (lásd 4.8 pont). Ha a thromboemboliás események klinikai jelei vagy tünetei előfordulnak vagy feltételezhetők, akkor a beteget azonnal ki kell vizsgálni, majd megfelelő kezelést kell biztosítani számára. Az Aumseqa adagolását fel kell függeszteni, és a beteget stabilizálni kell a kezelés folytatása előtt.

Emelkedett kreatin-foszfokináz- (CPK-) szint a vérben és a rhabdomyolysis kockázata

Az ajánlott dózis mellett emelkedett CPK-szint fordult elő a klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Bár az emelkedett CPK-vérszinttel járó legtöbb eset tünetmentes volt és nem vezetett a kezelés abbahagyásához, több esetben előfordult rhabdomyolysisre utaló izomtünetekkel járó 3. fokozatú CPK-emelkedés, illetve ilyen izomtünetekkel járó, illetve nem járó 4. fokozatú CPK-emelkedés is.

Az Aumseqa-kezelés megkezdése előtt – valamint ha klinikailag indokolt, a kezelés ideje alatt rendszeresen – mérni kell a CPK vérszintjét.

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy számoljanak be minden megmagyarázhatatlan izomfájdalomról, -érzékenységről vagy -gyengeségről, a kar vagy a láb mozgásának nehézségéről, a sötét, teaszínű vizeletről, illetve a csökkent vizeletürítésről.

Kerülni kell az Aumseqa egyidejű alkalmazását olyan gyógyszerekkel, amelyek emelhetik a CPK vérszintjét, illetve amelyek erős CYP3A4-inhibitorok, mivel ezek növelhetik az emelkedett CPK-vérszint és/vagy az izomtünetek előfordulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Ha rhabdomyolysis fordul elő, az Aumseqa-kezelést fel kell függeszteni, és – ha klinikailag indokolt – el kell kezdeni a rhabdomyolysis kezelését (lásd 4.2 pont).

Egyidejű alkalmazás CYP3A4-inhibitorokkal

Kerülni kell az Aumseqa közepesen erős vagy erős CYP3A4-inhibitorral történő egyidejű alkalmazását. Ha nem lehet elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. grépfrútlé, klaritromicin, itrakonazol vagy lopinavir) történő egyidejű alkalmazást, akkor az Aumseqa dózisát 110 mg-ról 55 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Rutinszerű monitorozás

Vesefunkció

Az emelkedett CPK-szint a vérben (lásd fentebb) összefüggésbe hozható az akut vesekárosodással. A vesefunkciót monitorozni kell az Aumseqa-kezelés elindítása előtt és rendszeresen a kezelés ideje alatt, ha az klinikailag indokolt.

Májfunkció

A májfunkciós vizsgálatok eltéréseit (beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] és a bilirubin szintjének emelkedését a vérben) figyelték meg az aumolertininibbel végzett kezelés ideje alatt, köztük ritkán gyógyszer okozta májkárosodást (DILI) is jelentettek. Monitorozni kell a májfunkciót az Aumsega-kezelés elindítása előtt és rendszeresen a kezelés ideje alatt, ha az klinikailag indokolt. A monitorozás gyakorisága a májfunkciós eltérések, illetve a tünetek súlyosságához igazítható.

Laktóz

Az Aumsega laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz napi adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, amelyek növelhetik az aumolertininib plazmakoncentrációját

Egyidejű alkalmazás CYP3A4-inhibitorokkal

Az aumolertininib döntően a CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. Egy gyógyszer–gyógyszer interakciós vizsgálatban az aumolertininib erős CYP3A4-inhibitorral (itakonazol) történő egyidejű alkalmazása szignifikánsan növelte az aumolertininib expozícióját (3,7-szeresére emelkedett a plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület [AUC]). Kerülni kell az Aumsega közepesen erős (pl. verapamil, flukonazol) vagy erős (pl. grépfrútlé, klaritromicin, itakonazol, lopinavir) CYP3A4-inhibitorral történő egyidejű alkalmazását. Ha nem lehet elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorral történő egyidejű alkalmazást, akkor az Aumsega dózisát 110 mg-ról 55 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

BCRP- és P-gp-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás

In vitro adatok alapján az aumolertininib szubsztátja a P-glikoproteinnak (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-fehérjének (BCRP). Kerülni kell az aumolertininib ezen transzporterfehérjék inhibitoraival történő egyidejű alkalmazását, mivel az az aumolertininib emelkedett plazmakoncentrációjához vezethet. Ha elkerülhetetlen az ilyen inhibitorokkal való egyidejű alkalmazás, klinikai monitorozás javasolt.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik az aumolertininib plazmakoncentrációját

Egyidejű alkalmazás CYP3A4-induktorokkal

Egy gyógyszer–gyógyszer interakciós vizsgálatban az aumolertininib erős CYP3A4-induktorral (rifampicin) történő egyidejű alkalmazása csökkentette az aumolertininib expozícióját (körülbelül 90%-kal csökkent az AUC). Az Aumsega közepesen erős (pl. bozentán, efavirenz), illetve erős (rifampicin, karbamazepin, fenitoin-nátrium, közöséges orbáncfű) CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott.

Egyéb hatóanyagok, amelyek expozícióját az aumolertininib megváltoztathatja

CYP3A-szubsztátok

Egy klinikai vizsgálatban az aumolertininib körülbelül 27%-kal csökkentette a midazolám (a CYP3A érzékeny szubsztátja) expozícióját. Az aumolertininibet ezért a CYP3A enyhe induktorának tartják, amely csökkentheti a CYP3A-szubsztát gyógyszerek koncentrációját. Kerülni kell az érzékeny CYP3A-szubsztátokkal történő egyidejű alkalmazást, amelyeknél az expozíció kismértékű változásai a hatásosság elvesztéséhez vezetnek (pl. néhány hormonális fogamzásgátló, bizonyos onkológiai, illetve fertőzés elleni gyógyszerek), illetve amelyek szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztátok (pl.

takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz, fentanil). Ha nem lehet elkerülni az egyidejű alkalmazást, akkor monitorozni kell a klinikai választ, és meg kell fontolni a CYP3A-szubsztrát dózísának módosítását az adott gyógyszer alkalmazási előírása szerint.

Interakciók gyógyszertranszporterekkel

In vitro vizsgálatok alapján az aumolertinib a P-glikoprotein (P-gp) inhibitora. Egy gyógyszer–gyógyszer interakciós vizsgálatban az aumolertinib 86%-kal növelte a fexofenadin (a P-gp érzékeny szubsztrátja) átlagos maximális koncentrációját (C_{max}) a dinamikus egyensúlyi állapotban, valamint 67%-kal növelte az AUC-t. Elővigyázatosság szükséges az Aumseqa és a szűk terápiás indexű, érzékeny P-gp-szubsztrát gyógyszerek (pl. digoxin, dabigatrán, kolchicin) együttes adagolása során: amikor ezek a betegek Aumseqa-t kapnak, szoros ellenőrzésre van szükség a megváltozott tolerabilitás jeleinek észlelése érdekében, amelyet az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer megnövekedett expozíciója idéz elő.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján az aumolertinib a multidrog és toxin extrúziós fehérje 1 (MATE1) és a szerveskation-transzporter 1 (OCT1) inhibitora. Nem végeztek klinikai vizsgálatot a MATE1- és az OCT1-szubsztrátokkal kapcsolatos interakciók vizsgálatára, ezért *in vivo* az Aumseqa potenciális egyidejű MATE1- és OCT1-gátló hatása nem ismert. Elővigyázatosság szükséges az aumolertinib és a szűk terápiás indexű, érzékeny MATE1-, illetve OCT1-szubsztrátok egyidejű alkalmazásakor.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján az aumolertinib a BCRP inhibitora. Nem végeztek klinikai vizsgálatot a BCRP-vel való interakciók vizsgálatára. Ezért az aumolertinib érzékeny BCRP-szubsztrátokkal való együttes alkalmazását kerülni kell. Ha nem lehet elkerülni az ilyen együttes alkalmazást, szoros klinikai monitorozást javasolt végezni a BCRP-szubsztrát fokozott expozíciójának vagy nemkívánatos hatásainak észlelése érdekében.

Gyomorsavcsökkentő hatóanyagok hatása az aumolertinibre

Gyomorsavcsökkentő gyógyszerekkel, mint amilyen a famotidin vagy az omeprazol, nem várható az aumolertinib expozíciójának klinikailag releváns változása. Az Aumseqa dózismódosítás nélkül alkalmazható egyidejűleg gyomorsavcsökkentő hatóanyagokkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás

Fel kell hívni a fogamzóképes nők figyelmét, hogy kerüljék a teherbe esést, amíg Aumseqa-t kapnak. A nőbetegeknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés ideje alatt és az Aumseqa-kezelés befejezését követően még 4 hétig.

Az Aumseqa csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát (lásd 4.5 pont). Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy kerüljék a hormonális fogamzásgátlókkal (pl. tableta, tapasz, gyűrű) történő egyidejű alkalmazást. Hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknél javasolni kell egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. nem hormonális intrauterin eszköz) vagy kiegészítő nem hormonális fogamzásgátlás alkalmazását az egyidejű alkalmazás ideje alatt és az Aumseqa-kezelés befejezését követően még 4 hétig.

Terhesség

Az aumolertinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós és fejlődési toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A hatásmechanizmus alapján minden EGFR-t célzó gyógyszer magzatkárosodást okozhat. Hatásmechanizmusa és a preklinikai adatok alapján az Aumseqa nem alkalmazható terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aumolertinib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást fel

kell függeszteni az Aumsepa-kezelés ideje alatt és az Aumsepa-kezelés befejezését követően még 4 hétig.

Termékenység

Az állatokkal végzett vizsgálatokban megfigyelték a nőstények termékenységére gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az aumolertinib humán fertilitásra kifejtett hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Aumsepa kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Aumsepa alkalmazását követően fáradtságot és szédülést jelentettek néhány betegnél. Az ilyen tüneteket tapasztaló betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a tünetek megszűnéséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az Aumsepa-val kezelt vizsgálati alanyoknál az alábbiak voltak: emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (GOT; 40,4%), hyponatraemia (37,2%), emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT; 33%), emelkedett CPK-vérszint (31,7%), csökkent fehérvérsejtszám (30,6%), csökkent thrombocytaszám (29,4%), felső légúti fertőzés (23,3%) és bőrkíütés (22,8%). A leggyakrabban jelentett 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatás az emelkedett CPK-vérszint volt (7,5%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások az alábbiak voltak: vénás thromboembolia (4,2%), alsó légúti és tüdőfertőzés (2,8%), húgyúti fertőzés (1,1%).

A kezelést mellékhatások miatt a vizsgálati alanyok 2,2%-a hagyta abba. A kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás az ILD volt, amely az alanyok 0,4%-ánál fordult elő.

A kezelés mellékhatások miatti megszakítása a vizsgálati alanyok 12,1%-ánál, míg a dózis csökkentése az alanyok 3,1%-ánál fordult elő. A kezelés megszakításához, illetve a dózis csökkentéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás az emelkedett CPK-vérszint (a vizsgálati alanyok 6,1%-ánál, illetve 2,0%-ánál fordult elő) volt; a kezelés megszakítása az emelkedett GPT-szint miatt a vizsgálati alanyok 1,8%-ánál fordult elő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a pontban leírt adatok az EGFR-mutáció-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél alkalmazott Aumsepa-expozícióra vonatkoznak. 545 beteg az Aumsepa ajánlott napi egyszeri 110 mg-os dózisát kapta 2 multicentrikus pivotális vizsgálatban: egy III. fázisú vizsgálatban első vonalbeli kezelésként (HS-10296-03-01, AENEAS) és egy I/II. fázisú vizsgálatban előzetes kezelésben már részesült betegeknél (HS-10296-12-01, APOLLO) (lásd 5.1 pont).

A jelentett mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek feltüntetésre: szervrendszeri kategória, MedDRA kifejezés és gyakoriság alapján vannak felsorolva, és a leggyakoribb reakciók szerepelnek elsőként.

A továbbiakban a következő meghatározások vonatkoznak a gyakorisági kategóriákra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat Az Aumseqa-val kezelt vizsgálati alanyoknál jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	MedDRA preferált kifejezés	Mellékhatások	
		Gyakoriság bármely fokozatot tekintve	Gyakoriság a 3. vagy magasabb fokozatot tekintve
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzések ^a	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Húgyúti fertőzések ^b	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Alsó légúti és tüdőfertőzés ^c	Gyakori	Gyakori
	Conjunctivitis ^d	Gyakori	-
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Gyakori	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyponatraemia ^{*e}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hypokalaemia ^{*f}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Étvágycsökkenés	Gyakori	Nem gyakori
	Hyperurikaemia	Gyakori	-
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemszárazság ^g	Gyakori	-
	Homályos látás ^h	Gyakori	-
	Diszkomfortérzés a szemben ⁱ	Nem gyakori	-
	Ocularis hyperaemia ^j	Nem gyakori	-
	Szokatlan érzés a szemben ^k	Nem gyakori	-
	Cornealis elváltozások ^l	Nem gyakori	-
	Szemhéjödéma ^m	Nem gyakori	-
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívelégtelenség ⁿ	Nem gyakori	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio ^o	Gyakori	Gyakori
	Vénás thromboembolia ^p	Gyakori	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés ^{mq}	Nagyon gyakori	-
	Interstitialis tüdőbetegség ^r	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Szájfekélyek ^s	Nagyon gyakori	-
	Hányás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hányinger	Gyakori	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ^t	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Viszketés	Nagyon gyakori	-
	Paronychia	Gyakori	-
	Száraz bőr	Gyakori	-
	Dermatitis ^u	Gyakori	-
	Erythema ^v	Nem gyakori	-
	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma	Nem gyakori	-
	Folliculitis	Nem gyakori	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben	Nagyon gyakori	Gyakori
	Rhabdomyolysis	Gyakori	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori	Nem gyakori

Szervrendszeri kategória	MedDRA preferált kifejezés	Mellékhatások	
		Gyakoriság bármely fokozatot tekintve	Gyakoriság a 3. vagy magasabb fokozatot tekintve
betegségei és tünetei	Myalgia	Gyakori	-
	Izomgyengeség	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Emelkedett kreatininszint a vérben *	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Proteinuria	Gyakori	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT)*	Nagyon gyakori	Gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám (WBC) * ^w	Nagyon gyakori	Gyakori
	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT)*	Nagyon gyakori	Gyakori
	Csökkent thrombocytaszám * ^x	Nagyon gyakori	Gyakori
	Emelkedett bilirubinszint a vérben * ^y	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	QT-megnyúlás az elektrokardiogramon	Gyakori	Nem gyakori
	Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	-
	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint	Gyakori	Nem gyakori
	Csökkent lymphocytaszám	Gyakori	Gyakori

A nemkívánatos események közös terminológiai kritériumainak (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE) 4.03 verziója.

A mellékhatások súlyosságát a CTCAE alapján értékelték, amely definíció szerint 1. fokozatú = enyhe, 2. fokozatú = közepesen súlyos, 3. fokozatú = súlyos, 4. fokozatú = életveszélyes, 5. fokozatú = halál.

^a Beleértve: akut sinusitis, laryngopharyngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis és felső légúti fertőzés.

^b Beleértve: cystitis, akut pyelonephritis, urethritis és húgyúti fertőzés.

^c Beleértve: atípusos pneumonia, bronchitis, pneumonia és purulens köpet.

^d Beleértve: conjunctivitis és allergiás conjunctivitis.

^e Beleértve: csökkent nátriumszint a vérben, hyponatraemia*.

^f Beleértve: csökkent káliumszint a vérben, hypokalaemia*.

^g Beleértve: szemszárazság és xerophthalmia.

^h Beleértve: látásromlás és homályos látás.

ⁱ Beleértve: szemfájdalom és diszkomfortérzés a szemben.

^j Beleértve: oculáris hyperaemia, conjunctivalis vérzés és szemvérzés.

^k Beleértve: szokatlan érzés a szemben és idegentest-érzés a szemben.

^l Beleértve: cornealis exfoliatio és corneahomály.

^m Beleértve: szemhéjödéma és szemhéjduzzanat.

ⁿ Beleértve: szívelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, csökkent ejekciós frakció és tüdőödéma.

^o Beleértve: emelkedett vérnyomás, hypertensio.

^p Beleértve: mélyvénás thrombosis, tüdőembólia. végtagi vénás thrombosis, agyi infarktus és agyi thrombosis.

^q Beleértve: köhögés, produktív köhögés és felső légúti köhögés szindróma.

^r Beleértve: bronchiolitis, interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis.

^s Beleértve: aphthás fekély, szájszárazság, glossodynia, szájfekélyek, szájüregi fájdalom, stomatitis és a nyelv ulceratiója.

^t Beleértve: gyógyszerkiütés, papula, macula, bőrkiütés, maculopapularis kiütés, papularis kütés, viszkető kiütés, pustulosus kiütés és urticaria.

^u Beleértve: dermatitis, acneiform dermatitis.

^v Beleértve: erythema és erythema nodosum.

^w Beleértve: neutropenia, csökkent neutrophilszám és csökkent fehérvérsejtszám*.

^x Beleértve: csökkent thrombocytaszám*, és thrombocytopenia.

^y Beleértve: emelkedett bilirubinszint a vérben és hyperbilirubinaemia.

* A laboratóriumi eltérések incidenciáját mutatja, nem a nemkívánatos eseményekét.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) tizenhat, 110 mg Aumsega-val kezelt vizsgálati alanyánál (2,9%) jelentettek ILD-t. Egy esetben halálos kimenetelű ILD-t jelentettek. Az ILD megjelenéséig eltelt medián időtartam 124 nap (tartomány: 2–932 nap) volt. Az ILD megfelelő rendeződéséig eltelt medián időtartam 41 nap (tartomány: 14–702 nap) volt. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 és a 4.4 pontban.

Szívelégtelenség

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) 4 vizsgálati alanyánál (0,7%) jelentettek szívelégtelenséget. Két betegnél (0,4%) jelentettek 3. vagy magasabb fokozatú szívelégtelenséget. A bármely fokozatú szívelégtelenség megjelenéséig eltelt medián időtartam 249 nap (tartomány: 84–381 nap) volt, a megfelelő javulásig eltelt medián időtartam pedig 35 nap (tartomány: 22–160 nap) volt. Egy, szívelégtelenségben szenvedő beteg meghalt a tüdőödéma és felső gastrointestinalis vérzés miatt. Négy betegnél (0,7%) csökkent legalább 10%-kal az LVEF 50%-nál kisebb abszolút értékre. Tizenkilenc betegnél (3,5%) csökkent legalább 15%-kal az LVEF, de esetükben az abszolút LVEF legalább 50% maradt. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 és a 4.4 pontban.

QTc-intervallum-megnyúlás

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) ötvenegy, 110 mg Aumsega-val kezelt vizsgálati alanyánál (9,4%) jelentettek QTc-megnyúlást. 4 betegnél (0,7%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. A QTc-intervallum bármely fokozatú megnyúlásának megjelenéséig eltelt medián időtartam 22 nap (tartomány: 1–839 nap) volt, a megfelelő helyreállításig eltelt medián időtartam pedig 100 nap (tartomány: 1–1068 nap) volt. Hét betegnél (1,3%) fordult elő tünetekkel járó esemény, amelyből 4 (0,7%) volt 3. vagy magasabb fokozatú. A jelentett, tünetekkel járó események az alábbiak voltak: szív-megállás, szív- és légzésleállás, hirtelen szívhalál, syncope (n = 2) és kamrai arrhythmia (n = 2). A syncope megjelenéséig eltelt medián időtartam 204 nap, a kamrai arrhythmia megjelenéséig eltelt medián időtartam pedig 252 nap volt. Két, megnyúlt QT-intervallumú beteg halt meg: egyikük hirtelen szívhalál miatt, másikuk pedig szív- és légzésleállás miatt. 5 betegnél (0,9%) volt 500 ms-nál hosszabb maximális abszolút QTcF-intervallum és 23 betegnél (4,2%) a kiinduláshoz képest 60 ms-nál hosszabb volt a maximális QTcF-változás. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 és a 4.4 pontban.

Hasmenés

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) hetvenkét, 110 mg Aumsega-val kezelt vizsgálati alanyánál (13,2%) jelentettek hasmenést. 4 betegnél (0,7%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. A bármely fokozatú hasmenés megjelenéséig eltelt medián időtartam 27 nap (tartomány: 1–1046 nap) volt, a rendeződésig eltelt medián időtartam pedig 13 nap (tartomány: 1–846 nap) volt. Három beteg (0,6%) tapasztalt a hasmenés okozta súlyos nemkívánatos eseményt. 1 betegnél jelentették a káliumegyensúly megbomlását. Hat betegnél jelentettek 3. fokozatú hypokalaémiát. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

Emelkedett kreatinin-foszfokináz- (CPK-) szint a vérben és rhabdomyolysis

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) százhetvenhárom, 110 mg Aumsega-val kezelt vizsgálati alanyánál (31,7%) jelentettek emelkedett CPK-vérszintet. 41 betegnél (7,5%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. A CPK-vérszint bármely fokozatú emelkedésének megjelenéséig eltelt medián időtartam 64 nap (tartomány: 1–926 nap) volt, a rendeződésig eltelt medián időtartam pedig 215 nap (tartomány: 4–1156 nap) volt. Az emelkedett CPK-vérszint 1 betegnél (0,2%) vezetett a kezelés abbahagyásához. Az emelkedett CPK-vérszintet rhabdomyolysisnek tekintették, ha az 3. fokozatú volt és izomtünetekkel járt, vagy ha 4. fokozatú volt akár izomtünetekkel, akár azok nélkül. Összességében tizennégy, 110 mg Aumsega-val kezelt betegnél (2,6%) állapítottak meg rhabdomyolysist. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 és a 4.4 pontban.

Májműködési zavar

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) kétszáznégy, 110 mg Aumsega-val kezelt vizsgálati alanyánál (37,4%) jelentettek májműködési zavart. 20 betegnél (3,7%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. A bármely fokozatú májműködési zavar megjelenéséig eltelt medián időtartam 44 nap (tartomány: 1–841 nap) volt, a megfelelő rendeződésig eltelt medián időtartam pedig 62 nap

(tartomány: 2–1036 nap) volt. 118 betegnél (21,7%) emelkedett GOT-szintet, 110 betegnél (20,2%) emelkedett GPT-szintet jelentettek. Tizenhárom betegnél (2,4%) jelentettek 3. vagy magasabb fokozatú emelkedett GOT-szintet, 5 betegnél (0,9%) pedig 3. vagy magasabb fokozatú emelkedett GPT-szintet. Egy betegnél (0,2%) jelentettek 3. vagy magasabb fokozatú gyógyszer okozta májkárosodást, a megjelenésig eltelt 8 napos időtartammal és a megfelelő javuláshoz szükséges 6 napos időtartammal. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 és a 4.4 pontban.

Vénás thromboembolia (VTE)

Klinikai vizsgálatokban (n = 545) harminckilenc, 110 mg Aumsega-val kezelt vizsgálati alanyánál (7,2%) jelentettek mélyvénás thrombosit, tüdőembóliát és végtagi vénás thrombosit. 17 betegnél (3,1%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. A bármely fokozatú VTE megjelenésig eltelt medián időtartam 229 nap (tartomány: 8–1087 nap) volt, a rendeződésig eltelt medián időtartam pedig 142 nap (tartomány: 7–830 nap) volt. 21 betegnél (3,9%) jelentettek tüdőembóliát, közülük 15-nél (2,8%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. 16 betegnél (2,9%) jelentettek végtagi vénás thrombosit, közülük 2-nél (0,4%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. 9 betegnél (1,7%) jelentettek mélyvénás thrombosit, közülük 1-nél (0,2%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. Továbbá 4 betegnél (0,7%) jelentettek agyi infarktust és 1 betegnél (0,2%) agyi thrombosit, közülük 3-nál (0,6%) volt az esemény 3. vagy magasabb fokozatú. A specifikus ajánlásokat lásd a 4.2 és a 4.4 pontban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Aumsega véletlen túlادagolásáról korlátozott az embernél szerzett tapasztalat. A legnagyobb vizsgált dózis a napi egyszeri 260 mg volt. Az Aumsega 260 mg-os és ennél nagyobb dózisának lehetséges toxicitása nem ismert. A 260 mg-os dózisonál megfigyelt mellékhatások elsősorban a hányinger és az anaemia voltak.

Az Aumsega túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Túlادagolás vagy túlادagolás gyanúja esetén a beteget szorosan monitorozni kell, az Aumsega-kezelést fel kell függeszteni, és tüneti kezelést kell biztosítani, ha az klinikailag indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EB11.

Hatásmechanizmus

Az aumolertinib az EGFR irreverzibilis, kismolekulájú tirozin-kináz-inhibitora (TKI), amely inhibitor aktivitással rendelkezik az EGFR-TKI-szenzitizáló mutációkkal (EGFR 19-es exon [Ex19Del] deléciója és EGFR L858R) és az EGFR-TKI-rezisztenciamutációval (EGFR T790M) szemben is. Az aumolertinib fő aktív metabolitja, a HAS-719, az aumolertinibhez hasonló hatásprofilot mutatott.

Farmakodinámiás hatások

Antiproliferatív hatás

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy az aumolertinib potensen gátolja az EGFR T790M mutációval rendelkező tumorsejtvonalak proliferációját, beleértve az NCI-H1975 (T790M/L858R) és a PC9-GR (T790M/Del19) sejtvonalakat, 3,3 nM-os, illetve 2,7 nM-os IC₅₀-értékkel. Az aumolertinib potensen

gátolta az EGFR-t aktiváló mutációt hordozó tumorsejtvonalak proliferációját is, beleértve a HCC827 (EGFR Del19) és a PC9 (EGFR Del19) sejtvonalakat, 3,3 nM-os, illetve 4,1 nM-os IC50-értékkel. Az aumolertinib csak gyengén gátolta a vad típusú (WT) EGFR-t expresszáló A431 tumorsejtvonal proliferációját, 596,6 nM-os IC50-értékkel.

In vivo az aumolertinib a tumor zsugorodásához vezetett EGFR T790M/L858R és EGFR-t aktiváló mutációt hordozó xenograft egérm modellen. Ezzel szemben az aumolertinib minimális tumornövekedésgátlást mutatott a WT EGFR A431 xenograft modellen.

A QTc-intervallum hosszára kifejtett hatások

Az Aumsega lehetséges, a QTc-intervallumot megnyújtó hatását 49, Aumsega-t kapó vizsgálati alanynál értékelték. Sorozatos EKG-t végeztek a kiinduláskor és egyszeri dózist követően, dinamikus egyensúlyi állapotban (*steady state*) az Aumsega QTc-intervallumra gyakorolt hatásának értékelésére. A koncentráció–QT elemzés 110 mg-nál a QTc-intervallum 9,06 ms-os megnyúlását jelezte előre, 11,01 ms-os felső határral (90%-os konfidenciaintervallum [CI]).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban nem kezelt, EGFR-mutáció-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek III. fázisú vizsgálata (HS-10296-03-01, AENEAS)

Az Aumsega hatásosságát és biztonságosságát egy Kínában végzett, randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban (AENEAS) értékelték olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, TKI-szenzitizáló EGFR-mutációt hordozó NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akik még nem részesültek semmilyen szisztémás kezelésben. A tumorszövetmintának vagy a vérmintának¹ rendelkeznie kellett a két gyakori, ismert EGFR TKI-szenzitivitással (Ex19Del és/vagy L858R) járó EGFR-mutáció egyikével.

Összesen 429 beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik Aumsega-t (naponta egyszer 110 mg; n = 214) vagy gefitinibet (naponta egyszer 250 mg; n = 215) kaptak. Minden kezelési ciklus 21 napos volt, és nem volt szünet a ciklusok között (azaz folyamatos volt az adagolás). A randomizációt az EGFR-mutáció (Ex19Del vagy L858R) és a kiinduláskori agymetasztázis-státusz (volt vagy nem volt) alapján rétegezték. A vizsgálati alanyok a kezelést a betegség progressziójáig, a beteg egészségi állapotára vonatkozó elfogadhatatlan kockázat megjelenéséig vagy a kezelés önkéntes abbahagyásig folytatták. A gefitinibet kapó, T790M mutáció-pozitívnak bizonyult tumormintájú betegeknél engedélyezett volt a progressziót követő váltás (*cross-over*) a nyílt elrendezésű Aumsega-kezelésre.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok az objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR) és a válasz időtartama (*duration of response*, DoR) voltak.

A teljes populáció kiinduláskori demográfiai és betegségjellemzői az AENEAS vizsgálatban az alábbiak voltak: medián életkor (59,3 év), ≥65 éves életkor (31,5%), nő (62,7%), soha nem dohányzó (69,9%), ázsiai (100%), IIIB tumorstádium (6,8%), IV. tumorstádium (93,2%), tumortípus: adenocarcinoma (98,1%), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-) teljesítménystátusz (*performance status*, PS) 1 (74,8%), központi idegrendszeri metasztázis (26,8%). A beválasztott betegek közül 65,5%-nál volt Ex19DEL mutáció és 34,5%-nál L858R mutáció. Összességében a demográfiai adatok és a betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési kar között.

Az elsődleges elemzésben (az adatzáras dátuma 2021. január 15. volt) az Aumsega statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett a vizsgáló által értékelt PFS-ben a gefitinib elsődleges elemzéséhez képest (medián PFS 19,1 hónap vs. 9,7 hónap, relatív hazard [HR] = 0,46;

¹ A Cobas® EGFR-mutáció-teszt 2-es verzióját használták az EGFR 18-as, 19-es, 20-as és 21-es exon mutációinak azonosítására a szövetből és a plazmából vett minták esetén. A valós idejű polimeráz láncreakciót (*polymerase chain reaction*, PCR) mint diagnosztikai vizsgálatot szintén elvégezték azzal a céllal, hogy könnyebb legyen kiválasztani az NSCLC-ben szenvedő vizsgálati alanyokat az EGFR tirozin-kináz-inhibitor-kezelésre.

95%-os CI: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). Az elsődleges elemzéskor a medián utánkövetési időtartam 20,5 hónap volt az Aumsega-csoportban és 20,7 hónap a gefitinib-csoportban.

Egy frissített elemzést végeztek 2021. augusztus 6-i adatzárási dátummal, és ez konzisztens volt az elsődleges elemzéssel. A medián utánkövetési időtartam 26,2 hónap volt az aumolertinib-csoportban és 26,3 hónap a gefitinib-csoportban.

A 3. táblázat a vizsgáló által értékelt PFS, ORR és DoR frissített adatait mutatja be.

3. táblázat Az AENEAS vizsgálat vizsgáló által értékelt hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Aumsega	Gefitinib
Progressziómentes túlélés		
Eseményt tapasztaló alanyok száma (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95%-os CI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektív válaszarány [‡]		
ORR, % (95%-os CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Teljes válasz (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Részleges válasz (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
A válasz időtartama [‡]		
Medián DoR (hónap) (95%-os CI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

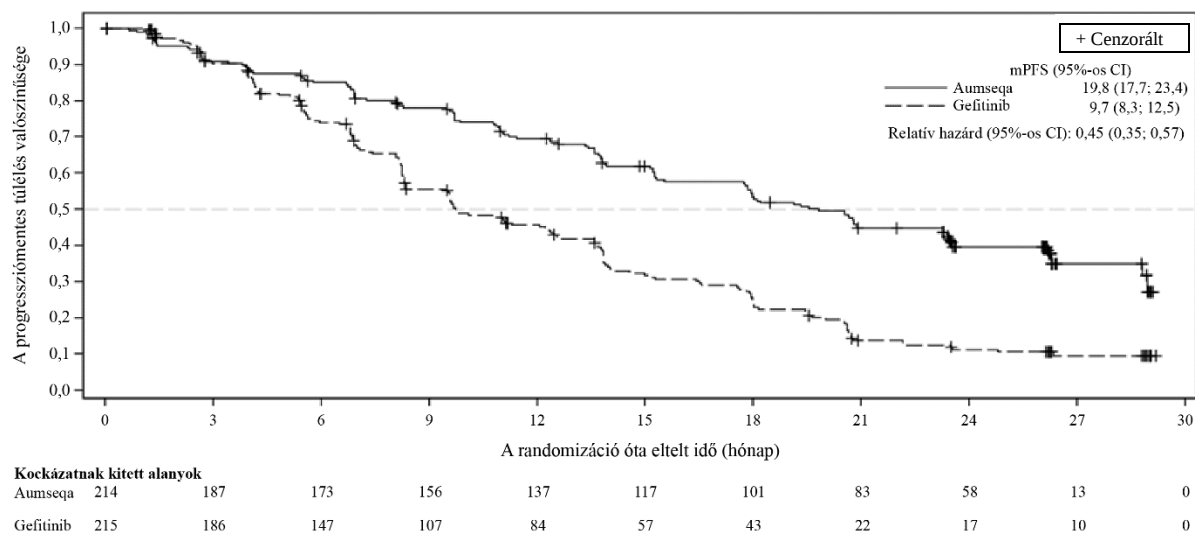
Megjegyzés: [1] Rétegzett Cox-féle arányos kockázati modell.

CI: konfidenciaintervallum, HR: relatív kockázat, NA: nem értelmezhető/nem áll rendelkezésre

[‡] Az ORR-ra és a DoR-ra vonatkozó adatok meg nem erősített válaszon alapulnak.

Az 1. ábra a vizsgáló által értékelt PFS Kaplan–Meier-féle görbáját mutatja az AENEAS vizsgálatban.

1. ábra A vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan-Meier-becslése az AENEAS vizsgálatban*[§]



*Teljes elemzési halmaz (full analysis set, FAS)

§. Az adatzárási dátuma: 2021. augusztus 6.

Egy következő elemzés szerint, ahol az adatzárási dátuma 2022. szeptember 30-a volt, az aumolertinib-karon összesen 109 beteg (50,9%), a gefitinib-karon pedig 126 beteg (58,6%) hunyt el. A medián teljes túlélés (overall survival, OS) a frissített adatzárási dátum időpontjában az aumolertinib-karon 39,16 hónap, a gefitinib-karon 31,15 hónap volt.

Központi idegrendszeri elemzés (post hoc)

429 betegből 106-nál (51-nél az Aumseqa-karon és 55-nél a gefitinib-karon) fordult elő a kiinduláskor a független értékelő bizottság (IRC) által megállapított és igazolt agyi metasztázis. A betegek ezen csoportjában – azon 7 beteget kivéve, akik a vizsgálati kezelés megkezdése után 3 hónapon belül sugárkezelésben részesültek – az ORR 60,4% volt (95%-os CI: 45,3; 74,2) az Aumseqa-karon és 47,1% (95%-os CI: 32,9; 61,5) a gefitinib-karon.

Korábban kezelt, EGFR-mutáció-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek I/II. fázisú vizsgálata (HS-10296-12-01, APOLLO)

A HS-10296-12-01 (APOLLO) vizsgálat – egy 3 részes (a dózist kiterjesztett módon vizsgáló), nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat – értékelte a naponta egyszeri 110 mg-os ajánlott dózisban alkalmazott Aumseqa biztonságosságát és hatásosságát T790M mutáció-pozitív betegeknél. A betegeknek T790M mutáció-pozitívnak kellett lenniük a központi laboratóriumi vizsgálat² alapján, amelyhez a legutóbbi EGFR TKI-kezelés utáni betegségprogressziót követően vett biopsziamintát használták. Az elsődleges hatásosság végpont a független értékelés szerinti ORR volt.

A 27 és 87 év (medián életkor 61,0 év, a betegek 37,3%-a ≥ 65 éves volt) közötti betegek (n = 244) naponta egyszer kaptak Aumseqa-t. Közülük 142 fő (58,2%) nő, 102 fő (41,8%) férfi volt, 178 fő (73,0%) soha nem dohányzott, 4 fő (1,6%) volt aktív dohányos és 62 fő (25,4%) régebben leszokott a dohányzásról. Minden beteg esetén a tumor hordozta a T790M mutációt, beleértve 155 beteget (63,5%) 19-es exon-delécióval, 85 beteget (34,8%) L858R mutációval és 4 beteget (1,6%) egyéb EGFR-mutációval. Nyolcvanöt betegnek (34,8%) volt az ECOG-teljesítménystátusza 0, 159 betegnek (65,2%) pedig 1. Kilencven betegnek (36,9%) volt agyi metasztázisa.

A független értékelő bizottság szerint az ORR 65,6% volt (95%-os CI: 59,2; 71,5) az elsődleges elemzéskor. Az elsődleges elemzést követő további 31 hónapig tartó hosszú távú utánkövetés során a független értékelés szerinti ORR 68,9% volt (95%-os CI: 62,6; 74,6). A hosszú távú elemzések a független értékelés szerinti medián DoR-t 15,1 hónapnak jelentették (95%-os CI: 12,9; 16,6).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Aumseqa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tüdőrákban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően az aumolertinib gyorsan felszívódott, és a medián plazma-csúcskoncentrációt az egyszeri és a többszöri alkalmazást követően 4-6 óra múlva érte el. Fő aktív metabolitja, a HAS-719 medián plazma-csúcskoncentrációját az adag bevitelét követően 4-6 órával figyelték meg többszöri adagolás esetén. Az aumolertinib és a HAS-719 expozíciója (AUC) és C_{max} értéke az egyenesen arányosnál enyhébben emelkedett az 55–220 mg-os dózistartományon belül. Az aumolertinib 8 nap alatt érte el a dinamikus egyensúlyi koncentrációt, az AUC-ben bekövetkező körülbelül 1,8-szeres akkumuláció mellett, napi egyszeri adagolást követően. A HAS-719 a dinamikus egyensúlyi koncentrációt 15 nap alatt éri el, az AUC-ben bekövetkező körülbelül 4,6-szeres akkumuláció mellett az aumolertinib naponta egyszeri adagolását követően.

Az aumolertinib és a HAS-719 farmakokinetikai paraméterei többszöri adagolás esetén az 5. táblázatban találhatók.

² A Cobas® EGFR-mutáció-teszt 2-es verzióját használták az EGFR 18-as, 19-es, 20-as és 21-es exon mutációinak azonosítására a szövetből és a plazmából vett minták esetén. A valós idejű polimeráz láncreakciót (*polymerase chain reaction*, PCR) mint diagnosztikai vizsgálatot szintén elvégezték azzal a céllal, hogy könnyebb legyen kiválasztani az NSCLC-ben szenvedő vizsgálati alanyokat az EGFR tirozin-kináz-inhibitor-kezelésre.

5. táblázat Az aumolertinib és a HAS-719 farmakokinetikai paramétereit többszöri adagolás esetén – 110 mg aumolertinib szájon át történő többszöri alkalmazását követően – NSCLC-ben szenvedő felnőtteknél

Paraméter*	Aumolertinib Átlag (CV%) (N = 237)	HAS-719 Átlag (CV%) (N = 237)
C _{max} (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC _{tau} (ng × h/ml)	6602 (53)	2468 (36)
C _{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

* Az I/II. fázisú vizsgálat 3., a dózist kiterjesztetten vizsgáló részéből származó nem kompartmentes elemzés alapján
AUC_{tau} = plazmakoncentráció–idő görbe alatti területe a nulladik időponttól az adagolási intervallum végéig,
C_{max} = maximális koncentráció, C_{min} = legalacsonyabb koncentráció, CV = variációs együttható

Az étkezés hatása

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálat alapján a táplálék nem változtatja meg klinikailag jelentős mértékben az aumolertinib biohasznosulását (20%-kal emelkedett AUC [90%-os CI: 10; 30], változatlan C_{max} értékkel).

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai elemzések alapján az aumolertinib látszólagos eloszlási térfogata NSCLC-ben szenvedő betegeknél, dinamikus egyensúlyi állapotban 875 l volt. *In vitro* magas az aumolertinib és a HAS-719 kötődése a plazmafehérjékhez (≥99,5%). Az aumolertinibről kimutatták, hogy – *in vitro* – koncentrációtól függetlenül kötődik az albuminhoz és az α-savas glikoproteinekhez a klinikailag releváns koncentrációtartományban. Az aumolertinib vér/plazma aránya embernél <1 volt, jelezve a vörösvértestek korlátozott részvételét az eloszlásban.

Biotranszformáció

Az aumolertinibet elsődlegesen a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim metabolizálja – a CYP3A5, a CYP1A2 és a CYP2A6 ehhez kevésbé járul hozzá. A HAS-719 a legfőbb keringő aktív metabolit, amely N-demetilációval képződik.

Elimináció

Embernél az aumolertinib egyetlen, 110 mg-os dózisának szájon át történő adagolását követően az alkalmazott dózis körülbelül 85% ürült a széklettel aumolertinib és metabolitjai formájában, míg a dózis körülbelül 5% ürült a vizelettel. Az aumolertinib átlagos terminális felezési ideje körülbelül 31 óra, míg a HAS-719 metabolité 55 óra volt.

Egyéb információk a gyógyszer–gyógyszer interakciókról

Interakciók transzportfehérjékkel

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy az aumolertinib nem szubsztátja az OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 és MATE2-K transzportereknek.

In vitro klinikai vizsgálatok alapján az aumolertinib nem gátolja az OATP1B3, OAT3, MATE2-K transzportereket, illetve az epesavas só exportáló pumpát (*bile salt export pump*, BSEP). Az aumolertinib gyenge inhibitora az OATP1B1 szervesanion-transzporter-polipeptidnek, valamint az OAT1 és OCT2 szervesanion-transzporternek *in vitro*. Figyelembe véve az aumolertinib napi egyszeri 110 mg-os dózisát követő C_{max} értéket, az aumolertinib, valamint az OATP1B1-, OAT1- és OCT2-szubsztátok közötti gyógyszer–gyógyszer interakciók várhatóan klinikailag nem jelentősek.

In vitro vizsgálatok alapján az aumolertinib szubsztátja a P-gp-nek és az emlőrákrezisztencia-fehérjének (BCRP).

In vitro vizsgálatok alapján az aumolertinib a BCRP inhibitora, ugyanakkor az élettani alapú farmakokinetikai (PBPK) értékelés alapján az aumolertinib és a BCRP-szubsztrátok közötti gyógyszer–gyógyszer interakciók várhatóan klinikailag nem jelentősek.

Interakciók gyógyszer-metabolizáló enzimekkel

In vitro vizsgálatok alapján az aumolertinib nem gátolta a legfőbb humán citokróm P450 enzimeket (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 [2 szubsztrát]).

In vitro az aumolertinib indukálta a CYP1A2 expresszióját, ugyanakkor ez a hatás várhatóan klinikailag nem jelentős. *In vitro* az aumolertinib indukálta a CYP3A4 expresszióját és a CYP3A időfüggő inhibitorának bizonyult. Egy klinikai vizsgálatban az aumolertinib körülbelül 27%-kal csökkentette a midazolám (a CYP3A érzékeny szubsztrátja) expozícióját, ezért a CYP3A gyenge induktorának tekinthető (lásd 4.5 pont).

Megállapították, hogy az aumolertinib az UGT1A1 és az UGT2B7 inhibitora *in vitro*. Figyelembe véve a napi egyszeri 110 mg-os dózist követően, dinamikus egyensúlyi állapotban létrejövő C_{max} értéket, valószínűleg ez klinikailag nem releváns. Nem zárhatók ki az intestinalis interakciók, ugyanakkor ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem, testtömeg és etnikai hovatartozás

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben nem állapítottak meg klinikailag szignifikáns összefüggést a dinamikus egyensúlyi állapotban kialakult expozíció (AUC_{ss}) és a beteg életkora (tartomány: 27–89 év), neme (60% nő), etnikai hovatartozása és testtömege (tartomány: 37–106 kg) között.

Az eddigi vizsgálatokban az egészséges önkéntesek és a betegek többsége *han kínai* etnikai háttérrel rendelkezett. Egészséges önkénteseknél végzett, egyszeri adagolású farmakokinetikai *bridging* vizsgálatból származó adatok ugyanakkor az mutatják, hogy nincs klinikailag jelentős különbség az aumolertinib farmakokinetikájában kínai és nem kínai betegek között (beleértve a kaukázusi, a fekete bőrű / afroamerikai és a hispániai/latin betegeket). Egy további – NSCLC-ben szenvedő európai betegeknél végzett –, dinamikus egyensúlyi állapotot értékelő farmakokinetikai vizsgálat nem talált klinikailag jelentős különbséget az aumolertinib és a HAS-719 metabolit farmakokinetikájában kínai és nem kínai (kaukázusi) betegek között.

Májkárosodás

A májon keresztül történő metabolizmus az aumolertinib clearance-ének fő útvonala, és a CYP3A4 az aumolertinib biotranszformációját katalizáló legfőbb enzim. Klinikai vizsgálatokban a C_{max} értéke 54%-kal, az AUC értéke pedig 31%-kal csökkent a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve a C_{max} 64%-kal, az AUC értéke pedig 50%-kal csökkent a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, – az egészséges kontrollszemélyekkel összehasonlítva. Azonban nem figyeltek meg klinikailag releváns változást a szabad aumolertinib expozíciójában enyhe (Child–Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) vagy súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem állapítottak meg a májfunkciónak az aumolertinib expozíciójára kifejtett hatását. (A májfunkciót a májfunkciós markerek – GOT, GPT, albumin, összbilirubin – szerint, illetve az egyesült államokbeli Nemzeti Rákkutató Intézet szervműködési zavarokat vizsgáló munkacsoportja [NCI-ODWG] szerinti májkárosodási kategóriák alapján értékelték.)

Vesekárosodás

Klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy az aumolertinib renális clearance-e elhanyagolható. Következésképpen nem várható, hogy az aumolertinib farmakokinetikáját a csökkent vesefunkció befolyásolja.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben az aumolertinib és a HAS-719 expozíciója hasonló volt enyhe vesekárosodásban ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/perc), közepesen súlyos vesekárosodásban ($30 \leq CL_{cr} \leq 60$ ml/perc) szenvedő és normál vesefunkciójú ($CL_{cr} \geq 90$ ml/perc) betegeknel. Az aumolertinibet nem értékelték súlyos vesekárosodásban ($CL_{cr} < 30$ ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal és/vagy kutyákkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a megfigyelt főbb észrevételek az EGFR-gátlás farmakológiájával összhangban álló hatások – így a bőrre, a gyomor-bél traktusra, a szájra, a szemre, a hímek emlőmirigyére, a májra és a tüdőre gyakorolt hatások – voltak. A megfigyelt eredmények nem szolgáltatottak biztonsági határokat a klinikailag releváns expozícióra vonatkozóan. A célszervekre gyakorolt toxicitás a tolerált dózisok mellett általában teljesen vagy részlegesen megszűnt a krónikus toxicitás rendeződési fázisának ideje alatt vagy annak a végén.

Nem klinikai jellegű adatok azt mutatják, hogy az aumolertinib és metabolitja (HAS-719) gátolja a hERG-csatornát, és így a QTc-intervallumot megnyújtó hatások nem zárhatók ki (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az aumolertinibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatot. *In vitro* vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy az aumolertinib várhatóan nem fototoxikus.

Reprodukciós toxicitás

Egy, patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatban, amelyben az adagolást az implantációt megelőzően kezdték el, a corpus luteumok, az implantációs helyek és az élő magzatok átlagos számának csökkenését figyelték meg 100 mg/ttkg dózisonál, a posztimplantációs veszteség növekedése mellett. A spermaparaméterek esetében nem figyelték meg kezeléssel összefüggő változásokat. Figyelembe véve az EGFR-expresszió hiányakor az egerek csökkent nemzőképességéről szóló publikált adatokat, az aumolertinib-kezelés károsíthatja a nőstények fertilitását. A 30 mg/ttkg dózisonál létrejövő expozíciós szint, amelyről kimutatták, hogy nincs hatással a patkányok termékenységre, összemérhető azzal a szinttel, amelyeket a maximálisan ajánlott dózisonál értek el a betegeknel.

Egy, patkányokkal végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatban nem észleltek az aumolertinibbel összefüggő, embryofoetalis fejlődésre gyakorolt hatást legfeljebb 100 mg/ttkg-os dózis mellett (a maximálisan ajánlott humán dózis 3,4-szeresének felel meg).

Egy, nyulakkal végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatban az állatok 5–30 mg/ttkg/nap dózist kaptak, amely azon expozíciós szint alattinak (0,1–0,6-szeres) felelt meg, amelyet a betegeknel a maximálisan ajánlott dózisonál értek. Az anyai toxicitást minden dózisszintnél megfigyelték. Elsősorban anyai elhullást és spontán vetélést figyelték meg ≥ 15 mg/ttkg dózisonál, valamint koraszülést 30 mg/ttkg dózisonál. Magzatelhalást minden dózisszintnél megfigyelték, és 30 mg/ttkg dózisonál az élő magzatok száma csökkent. A magzati vizsgálatok a kezeléssel összefüggő, a magzati szegycsont fejlődésére gyakorolt hatásokat mutattak (csökkent csontosodási ráta minden dózisonál és a szegycsontot felépítő szelvények számának csökkenése ≥ 15 mg/ttkg dózisonál), valamint az artériák rendellenes arborizációjának száma is növekedett (minden dózisonál).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)
karboximetil-keményítő-nátrium (A típus)
laktóz
nátrium-sztearil-fumarát (E485)

magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)

titán-dioxid (E171)

makrogol 3350

talkum (E553b)

sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolható.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos, alumínium indukciós záróbetéttel és fehér polipropilén (PP) kupakkal lezárt, szilikagél nedvességmegkötő betétet tartalmazó fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

60 db filmtabletta tartályban és dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Loerrach

Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/2006/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aumseqa 55 mg filmtabletta
aumolertinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

55 mg aumolertinibbel egyenértékű aumolertinib-mezilátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő betétet, és azt ne távolítsa el a tartályból!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolható.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/2006/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

aumsega 55 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aumseqa 55 mg filmtabletta
aumolertinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

55 mg aumolertinibbel egyenértékű aumolertinib-mezilátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolható.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/2006/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Aumseqa 55 mg filmtabletta aumolertinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aumseqa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aumseqa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aumseqa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aumseqa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aumseqa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aumseqa hatóanyaga az aumolertinib, amely a rosszindulatú daganatok kezelésére alkalmazott, protein-kináz-gátlóknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az Aumseqa-t olyan, nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, akiknél bizonyos változások (mutációk) mutathatók ki az epidermális növekedési faktor receptorát (EGFR) kódoló génben.

Az Aumseqa-t akkor alkalmazzák, ha a rosszindulatú daganat lokálisan előrehaladott állapotú, vagy ha a test más részeire is áttért. Alkalmazható:

- a daganatos betegség kezelésére adott első gyógyszerként, ha a daganat úgynevezett „aktív EGFR-mutációt” hordoz, vagy
- más protein-kináz-gátló gyógyszerrel végzett kezelés után is, ha a daganatnál igazolódik az „EGFR T790M mutáció”.

Hogyan hat az Aumseqa?

A tüdő daganatos sejteiben az EGFR fehérje gyakran túlzottan aktív a génmutáció miatt, és ez a daganatsejtek szabályozatlan növekedéséhez vezet. Az Aumseqa úgy hat, hogy gátolja az EGFR-t, ha az bizonyos mutációkat hordoz. Ez segíthet lelassítani vagy megállítani a rosszindulatú tüdődaganat növekedését. Segíthet a daganat méretének a csökkentésében is.

Ha bármilyen kérdése van a gyógyszer hatásmódjával kapcsolatban vagy arról, miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók az Aumseqa szedése előtt

Ne szedje az Aumseqa-t:

- ha allergiás az aumolertinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek volt vagy jelenleg is van:
 - o szívritmuszavara, például kórosan gyors vagy szabálytalan szívverése, illetve ha úgynevezett QT-szakasz-megnyúlás áll(t) fenn Önnél;
 - o olyan vér szerinti rokona, akinek kórosan gyors vagy szabálytalan szívverése volt, illetve aki szívbetegség miatt hunyt el hirtelen.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike igaz Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aumseqa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Ön tüdőgyulladásban szenvedett;
- Önnek szívbetegsége vagy magas vérnyomása volt – kezelőorvosa szoros figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát;
- Önnél már képződött vérrög valamelyik érben;
- Önnek vesebetegség vagy májbetegség szerepel a kórtörténetében – kezelőorvosa vizsgálatok révén megméri majd, hogyan működik az Ön veséje és mája, és azok működését a kezelés alatt is tovább vizsgálhatja.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A gyógyszer szedése alatt azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- hirtelen nehézlégzése alakul ki, amely köhögéssel vagy lázzal jár;
- gyors vagy szabálytalan szívverést, szédülést, kábultságot, mellkasi kellemetlen érzést, légszomjat tapasztal vagy elájul;
- súlyos hasmenés vagy hányás lép fel Önnél;
- megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal, a kar vagy a láb mozgásának nehézségét észleli, a vizelete sötét, teaszínű, illetve kevesebb vizeletet ürít. Ezek az izmok súlyos gyulladásos folyamatának a jelei lehetnek.

Gyermekek és serdülők

Az Aumseqa nem adható gyermekeknek és serdülőknek, mivel nem ismert, hogy az Aumseqa biztonságos és hatásos-e 18 évesnél fiatalabbak esetén.

Egyéb gyógyszerek és az Aumseqa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez magába foglalja a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is. Erre azért van szükség, mert az Aumseqa befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja az Aumseqa hatását.

Az Aumseqa befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatékonyságát és/vagy növelheti ezeknek a gyógyszereknek a mellékhatásait, vagy ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Aumseqa mellékhatásait. Kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön által szedett gyógyszerekről, különösen a következőkről:

- verapamil – magasvérnyomás-betegség kezelésére és mellkasi fájdalom kezelésére alkalmazzák;
- pozakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – gombás fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- ritonavir, kobicisztát, nelfinavir, lopinavir – humán immundeficiencia-vírus- (HIV-) fertőzés / AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin – bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- dabigatrán – vérrögzépződés megelőzésére alkalmazzák;
- fexofenadin – allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák;

- digoxin – szabálytalan szívverés vagy más szívbetegségek kezelésére alkalmazzák;
- kolchicin – a köszvény tüneteinek enyhítésére alkalmazzák;
- nefazodon – depresszió kezelésére alkalmazzák;
- metformin – 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenthetik az Aumseqa hatékonyságát. Kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön által szedett gyógyszerekről:

- fenitoin-nátrium, karbamazepin, fenobarbitál – görcsrohamok (epilepszia) kezelésére alkalmazzák;
- rifampicin, rifabutin – tuberkulózis és bakteriális agyhártyagyulladás kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény;
- bozentán – a tüdőben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák;
- mitotán – Cushing-kór kezelésére alkalmazzák;
- efavirenz – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák.

Ha a fent felsorolt gyógyszerek valamelyikét szedi, az Aumseqa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a megfelelő kezelési lehetőségeket.

Az étel és az ital hatása az Aumseqa-ra

Kerülnie kell a grépfrútlé fogyasztását az Aumseqa szedésének ideje alatt, mivel az fokozhatja a mellékhatásokat.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Fennáll a lehetősége annak, hogy az Aumseqa ártalmas a születendő gyermekre, ezért a gyógyszer szedése alatt nem eshet teherbe.

Ha Ön fogamzóképes, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés ideje alatt és az Aumseqa-kezelés befejezését követően még 4 hétig. Erre azért van szükség, mert ez a gyógyszer egy ideig még a szervezetében maradhat.

Az Aumseqa gátolhatja a szájon át alkalmazott hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Beszélje meg kezelőorvosával a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer(ek)e)t.

Ha a kezelés ideje alatt mégis teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. A kezelőorvos Önnel együtt dönt majd arról, hogy abba kell-e hagynia az Aumseqa szedését.

Szoptatás

A gyógyszer szedésének ideje alatt ne szoptasson. Nem ismert ugyanis, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe és kockázatot jelent-e a gyermekére. A szoptatást abba kell hagyni az Aumseqa-kezelés idejére és az Aumseqa-kezelés befejezését követően még 4 hétre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Aumseqa kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fáradtságot és szédülést tapasztalhat. Ha fáradtságot és/vagy szédülést tapasztal, akkor ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket a tünetek megszűnéséig.

Az Aumseqa laktózt tartalmaz.

Az Aumseqa laktózt (egyfajta cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aumseqa nátriumot tartalmaz.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz napi adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aumseqa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szedni?

A javasolt adag naponta egyszer két darab 55 mg-os tablettá.

Ha szükséges, kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját naponta egyszer egy darab 55 mg-os tablettára, vagy átmenetileg leállíthatja a kezelést. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát az előforduló mellékhatásokról.

Hogyan kell szedni a gyógyszert?

- Az Aumseqa tablettát szájon át kell szedni.
- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. Ne törje össze és ne rágja szét a tablettát, mivel a gyógyszert úgy fejlesztették ki, hogy azt egészben kell lenyelni.
- A tablettát étellel vagy anélkül is bevehető.
- Az Aumseqa tablettát mindennap, körülbelül ugyanabban az időben vegye be.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, ha nehézséget okoz Önnek a tabletták lenyelése.

Ha az előírtnál több Aumseqa-t vett be

Ha a szokásos adagnál több tablettát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Orvosi segítségre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni az Aumseqa-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha viszont a következő adag bevételére már 12 órán belül esedékes, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a következő szokásos adagját a tervezett időben.

Ne vegyen be kétszeres adagot (azaz ne vegyen be 2-szer 2 darab tablettát) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Aumseqa szedését

Fontos, hogy mindennap szedje ezt a gyógyszert, ameddig a kezelőorvosa felírja azt Önnek. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a gyógyszer szedését és azonnal forduljon orvoshoz:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Tüdőgyulladás.** Az Aumseqa tüdőgyulladást okozhat (intersticiális tüdőbetegség, tüdőgyulladás), amely néhány embernél halálos kimenetű lehet. A tünetek a következők lehetnek:
 - o hirtelen kialakuló nehézlégzés, amely köhögéssel és lázzal jár;
 - o nyugalmi vagy megerőltetésre rosszabbodó légszomj;
 - o nem múló száraz köhögés.
- **Vérrögök.** Az Aumseqa vérröggképződéshez vezethet a tüdőben (tüdőembólia). A tünetek sokfélék lehetnek, ezek közé tartozik:
 - o légszomj;
 - o mellkasi fájdalom;
 - o köhögés, vér felköhögése.

Vérrögök a szervezet más részein is kialakulhatnak. A jelek és tünetek a következők lehetnek:

- o gyors vagy szabálytalan szívverés;
 - o kábultság;
 - o túlzott izzadás;
 - o láz;
 - o lábfájdalom vagy lábduzzanat;
 - o nyirkos bőr.
- **A szívritmusban bekövetkező változások.** Az Aumseqa befolyásolhatja a szív elektromos tevékenységét, ami néhány embernél esetleg súlyos szívbetegségek kialakulásához is vezethet. Ez a következőket válthatja ki:
 - o nagyon gyors vagy szabálytalan szívverés, amely ájulást okozhat;
 - o szédülés;
 - o kábultság;
 - o mellkasi kellemetlen érzés;
 - o légszomj.A szívritmuszavarok kockázata nagyobb lehet az eleve szívbetegségben szenvedő vagy a más gyógyszert is szedő betegeknél.
 - **Izomgyulladás és izomkárosodás.** Az Aumseqa az izomszövet gyulladását vagy szétesését okozhatja, ami következményes vesekárosodáshoz vezethet. Az izomkárosodás tünetei a következők lehetnek:
 - o megmagyarázhatatlan izomfájdalom, izomérzékenység vagy izomgyengeség;
 - o a kar vagy a láb mozgásának nehézsége;
 - o sötét, teaszínű vizelet;
 - o csökkent vizeletürítés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Szívelégtelenség vagy szívizomprobléma.** Az Aumseqa befolyásolhatja, hogy milyen hatékonyan pumpálja a vért a szív. A jelek és tünetek a következők lehetnek:
 - o szapora szívverés;
 - o légszomj nyugalomban;
 - o fáradtság;
 - o a láb, a boka és a lábfej duzzanata.

Ezen szívbetegségek kockázata nagyobb lehet az eleve szívbetegségben szenvedő vagy a más gyógyszert is szedő betegeknél.

Hagyja abba az Aumseqa szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- a májenzimek kóros szintje: emelkedett a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és emelkedett a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) értéke – vérszintjük normális esetben alacsony, az emelkedett érték májbetegség vagy májkárosodás jele lehet;
- vérszegénység – olyan állapot, amikor nincs elegendő egészséges vörösvérsejt, hogy megfelelő mennyiségű oxigént szállítson a szervezet szöveteihez;
- köhögés, orrfolyás, torokfájás az orrmelléküregek, a mandulák vagy a torok gyulladása miatt;
- égő érzés vizeletürítés közben, gyakori vizeletürítés, gyakori vizelési inger, háti, illetve alhasi fájdalom vagy nyomásérzés, vér a vizeletben, zavaros, sötét, illetve furcsa vagy erős szagú vizelet, néhány esetben vérrel keveredik;
- csökkent a vérlemezkeszám – a vérlemezkek a véralvadást segítő vérsejtek;
- csökkent fehérvérsejtszám = a betegségek ellen küzdő sejtek csökkent száma;
- hasmenés;
- emelkedett bilirubinszint a vérben – emelkedett értéke májbetegség vagy májkárosodás jele lehet;
- emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint (CPK) a vérben, amely az izomkárosodás jele lehet;
- emelkedett kreatininszint a vérben, amely veseprobléma jele lehet;
- csökkent nátrium- vagy káliumszint a vérben, ami miatt hányingert, hányást, fejfájást, zavartságot, nyugtalanságot és ingerlékenységet, izomgyengeséget, görcsöket, kómát vagy görcsrohamokat tapasztalhat;
- szájfekélyek;
- bőrkiütés;
- viszketés – kellemetlen érzés a bőrön, amely vakarózásra késztet;
- hányás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- a szokásosnál magasabb vérnyomás;
- kórosan magas húgysavszint a vérben, amely az ízületek duzzadásához és fájdalmához vezethet;
- csökkent étvágy;
- szemszárazság, homályos látás;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben – valamilyen szövetkárosodás vagy betegség jele lehet;
- emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint, amely májproblémát, hasnyálmirigy-problémát vagy veseproblémát jelezhet;
- csökkent limfocitaszám = csökkent fehérvérsejtszám, amely a fertőzések elleni védekezőképesség csökkenéséhez vezethet;
- hányinger;
- emelkedett fehérvérsejt a vizeletben, amely habos vizeletet okozhat és veseprobléma jele lehet;
- száraz bőr;
- viszkető, vörös bőrkiütés;
- duzzanat és genny a körmök körül, megvastagodott vagy elszíneződött körmök;
- hörgőgyulladás, tüdőgyulladás – a tüdőt érintő fertőzés;
- kötőhártya-gyulladás = a szemet érintő fertőzés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- kellemetlen érzés a szemben vagy idegentest-érzés a szemben;
- szemvörösség;
- a szemfehérjéjét érintő változás, ami homályossá teszi a látást;
- szemhéjduzzanat;
- vörös, érzékeny dudorok a bőrön;
- vörösség, duzzanat és fájdalom a tenyéren és/vagy a talpon;
- pattanások és gennyes hólyagok a haj vagy a szőrtüsző körül.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aumseqa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A gyógyszer tartálya nedvességmegkötő betétet tartalmaz, amely segít szárazon tartani a tablettákat. Ha ez hiányzik, vagy a kupak alatti alumínium záróbetét nyitva van vagy sérült, amikor a tartályt először felnyitja, akkor keresse fel gyógyszerészét, aki tanáccsal látja el Önt a teendőkről.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aumseqa?

- A gyógyszer hatóanyaga az aumolertinib. 55 mg aumolertinibnek megfelelő aumolertinib-mezilátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (E460), karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), laktóz, nátrium-sztearil-fumarát (E485), magnézium-sztearát (E572), poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172) (lásd 2. pont).

Milyen az Aumseqa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

7 mm-es, kerek filmtabletta, amely egyik oldalán „E1” mélynyomású jelzéssel van ellátva, a másik oldala sima.

60 db filmtablettát és nedvességmegkötő betétet tartalmazó műanyag tartály, dobozban. Ne nyelje le a nedvességmegkötő betétet! Ne távolítsa el azt a tartályból!

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) és Németország gyógyszerhatóságának internetes honlapján található.