

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aumseqa 55 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene aumolertinib mesilato equivalente a 55 mg di aumolertinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 15,3 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa a rilascio immediato rotonda, di 7 mm, di colore giallo chiaro, con impresso "E1" su un lato e liscia sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aumseqa in monoterapia è indicato per:

- il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva (L858R) dell'esone 21 di EGFR (per la selezione dei pazienti sulla base del biomarcatore, vedere paragrafo 4.2);
- il trattamento di pazienti adulti con NSCLC avanzato positivo per la mutazione T790M di EGFR (per la selezione dei pazienti sulla base del biomarcatore, vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Aumseqa deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali antitumorali.

Selezione dei pazienti

Lo stato mutazionale di EGFR nei campioni di tessuto tumorale o di plasma deve essere valutato utilizzando un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) con marchio CE per la corrispondente destinazione d'uso. Se non è disponibile un IVD con marchio CE, deve essere utilizzato un test validato alternativo (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata di Aumseqa è 110 mg (2 compresse da 55 mg) una volta al giorno.

Il medicinale deve essere proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose di Aumseqa, questa deve essere assunta lo stesso giorno, non appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia, se la dose successiva programmata è prevista entro 12 ore, la dose dimenticata non deve essere assunta. Il paziente non deve assumere due dosi allo stesso tempo per compensare la dimenticanza di una dose.

Prolungamento dell'intervallo QTc

È necessario eseguire un elettrocardiogramma (ECG) prima dell'inizio del trattamento, almeno una volta nel corso delle prime 3 settimane di terapia e, successivamente, a intervalli regolari come clinicamente indicato. Eventuali anomalie dell'intervallo QTc devono essere gestite tempestivamente (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare noti e con condizioni che possono influenzare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (*left ventricular ejection fraction*, LVEF), è opportuno un monitoraggio della funzione cardiaca che preveda almeno una valutazione della LVEF prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento con Aumseqa (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con forti inibitori di CYP3A4

Se non è possibile evitare l'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4 (quali succo di pompelmo, claritromicina, itraconazolo o lopinavir), la dose di Aumseqa deve essere ridotta da 110 mg a 55 mg (vedere paragrafo 4.5).

Modifiche della dose in caso di reazioni avverse

Può essere necessario sospendere la somministrazione e/o ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuale.

Se è necessaria una diminuzione della dose, la dose deve essere ridotta da 110 mg (2 compresse) a 55 mg (1 compressa) una volta al giorno.

Le linee guida per la modifica della dose in caso di reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche della dose di Aumseqa raccomandate in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Gravità	Modifica della dose
Malattia polmonare interstiziale	Qualsiasi grado	Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa.
Prolungamento dell'intervallo QTc	Prolungamento dell'intervallo QTc tra > 480 e ≤ 500 ms (grado 2)	Sospendere il trattamento con Aumseqa fino a 2 settimane. Se l'intervallo QTc non è tornato ≤ 480 ms, interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa. Se l'intervallo QTc torna ≤ 480 ms o entro 30 ms dal valore basale, riprendere il trattamento alla dose di 110 mg.

		Eseguire un monitoraggio con ECG almeno una volta alla settimana per 2 settimane dopo il ritorno a ≤ 480 ms. Controllare e integrare gli elettroliti se clinicamente indicato. Rivedere e modificare eventuali medicinali concomitanti con effetti noti di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).
	Prolungamento dell'intervallo QTc > 500 ms o > 60 ms rispetto al basale (grado 3)	Sospendere il trattamento con Aumseqa fino a 2 settimane. Se l'intervallo QTc non è tornato ≤ 480 ms o entro 30 ms dal valore basale, interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa. Se l'intervallo QTc torna ≤ 480 ms: • riprendere il trattamento alla dose di 110 mg in caso di primo episodio; • riprendere il trattamento alla dose di 55 mg in caso di secondo episodio, o in caso di primo episodio in pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4). Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa in caso di ricomparsa dei segni/sintomi in qualsiasi momento con la dose ridotta (55 mg). Eseguire un monitoraggio con ECG almeno una volta alla settimana per 2 settimane dopo il ritorno dell'intervallo QTc a ≤ 480 ms. Controllare e integrare gli elettroliti se clinicamente indicato. Rivedere e modificare eventuali medicinali concomitanti con effetti noti di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).
	Prolungamento accompagnato da torsione di punta, tachicardia ventricolare polimorfa, o segni/sintomi di altre aritmie gravi	Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa.
Insufficienza cardiaca	Riduzione asintomatica assoluta della LVEF $> 10\%$ rispetto al basale o al di sotto del 50%	Sospendere il trattamento con Aumseqa fino a 2 settimane. Se la LVEF torna al basale o $\geq 50\%$: • riprendere il trattamento alla dose di 110 mg in caso di primo episodio;

		riprendere il trattamento alla dose di 55 mg in caso di secondo episodio. Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa in caso di ricomparsa dei segni/sintomi in qualsiasi momento con la dose ridotta (55 mg).
	Insufficienza cardiaca congestizia sintomatica	Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa.
Creatinfosfochinasi (CPK) ematica aumentata / rabdomiolisi	Grado 3 con sintomi muscolari (ad es. indolenzimento muscolare, contrazioni muscolari o mialgia)	Sospendere il trattamento con Aumseqa fino a 2 settimane. Se i sintomi muscolari si risolvono e l'aumento della CPK ematica è $\leq$ grado 3: - riprendere il trattamento alla dose di 110 mg in caso di primo episodio; - riprendere il trattamento alla dose di 55 mg in caso di secondo episodio. Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa in caso di ricomparsa dei segni/sintomi in qualsiasi momento con la dose ridotta (55 mg). Se i sintomi muscolari non si risolvono e l'aumento della CPK non migliora a $\leq$ grado 2, interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa.
	Grado 4 con o senza sintomi muscolari (ad es. indolenzimento muscolare, contrazioni muscolari o mialgia)	Sospendere il trattamento con Aumseqa fino a 2 settimane. Se i sintomi muscolari si risolvono e l'aumento della CPK ematica è $\leq$ grado 3, riprendere il trattamento alla dose di 55 mg in caso di primo episodio. Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa in caso di ricomparsa dei segni/sintomi in qualsiasi momento con questa dose. Se i sintomi muscolari non si risolvono e l'aumento della CPK rimane $\geq$ grado 3, interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa.
Altre reazioni avverse	$\geq$ grado 3	Sospendere il trattamento con Aumseqa fino a 2 settimane. Se la reazione avversa torna $\leq$ grado 2: - riprendere il trattamento alla dose di 110 mg in caso di primo episodio; - riprendere il trattamento alla dose di 55 mg in caso di secondo episodio. Interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa in caso di ricomparsa dei segni/sintomi in qualsiasi momento con la dose ridotta (55 mg).

		Se la reazione avversa non si risolve tornando $\leq$ grado 2, interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa.
--	--	---

Grado = la gravità è classificata in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) del *National Cancer Institute (NCI)*

CPK = creatinfosfochinasi, ECG = elettrocardiogramma, LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra, QTc = QT corretto

Popolazioni speciali

Non è necessaria alcuna modifica della dose in base all'età, al peso corporeo, al genere, all'etnia o allo stato di fumatore del paziente (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessaria alcuna modifica della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Sulla base di studi clinici, non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A), moderata (classe Child-Pugh B) o severa (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Sulla base di studi clinici e di un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Aumolertinib non è stato valutato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina [CLCr] < 30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale. È necessario prestare cautela quando si usa Aumseqa in pazienti con compromissione renale severa o allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Aumseqa nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Due compresse da 55 mg devono essere degluite intere con acqua, senza essere masticate o frantumate.

Aumseqa deve essere assunto all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sindrome congenita del QT lungo (vedere paragrafo 4.4).

Anamnesi familiare di morte cardiaca improvvisa o aritmia ventricolare polimorfa (vedere paragrafo 4.4).

Intervallo QT/QTc > 500 ms, indipendentemente dal metodo di correzione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato di mutazione di EGFR

Quando si prende in considerazione l'uso di Aumseqa come trattamento per pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, è necessario definire lo stato mutazionale di EGFR. Deve essere eseguito un test delle mutazioni di EGFR validato, utilizzando DNA tumorale ricavato da un campione di tessuto o DNA tumorale circolante (ctDNA) ottenuto da un campione di plasma.

Una determinazione positiva dello stato mutazionale di EGFR utilizzando un test su tessuto oppure su plasma indica l'idoneità al trattamento con Aumseqa. Tuttavia, se si esegue un test del ctDNA su un campione di plasma e il risultato è negativo, è consigliabile eseguire anche un test sul tessuto tumorale, laddove possibile, poiché i test basati sul plasma possono restituire un risultato falso negativo. Si devono usare esclusivamente test che abbiano un'affidabilità comprovata per la determinazione dello stato mutazionale di EGFR.

Prolungamento dell'intervallo QTc

In soggetti trattati con Aumseqa si è verificato il prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici su Aumseqa è stato segnalato un caso di morte cardiaca improvvisa. I soggetti con anomalie clinicamente rilevanti del ritmo e della conduzione cardiaca, misurate tramite ECG a riposo, sono stati esclusi dagli studi clinici.

I pazienti devono essere informati in merito al rischio di prolungamento dell'intervallo QT e ai segni e ai sintomi correlati (palpitazioni, capogiro, sincope o persino arresto cardiaco), e devono essere avvisati di contattare immediatamente il proprio medico qualora questi insorgano.

È necessario eseguire un ECG prima dell'inizio del trattamento, almeno una volta nel corso delle prime 3 settimane di terapia e, successivamente, a intervalli regolari come clinicamente indicato. Prima dell'inizio del trattamento, il QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) deve essere inferiore a 480 ms. In caso di anomalie dell'intervallo QT, il medico deve rivalutare accuratamente il rapporto beneficio/rischio dell'inizio del trattamento con Aumseqa (vedere paragrafo 4.3). Nel caso in cui il prolungamento dell'intervallo QTc sia compreso tra 480 ms e 500 ms, l'inizio del trattamento con Aumseqa deve rimanere un'evenienza eccezionale ed essere accompagnato da un attento monitoraggio.

Nei pazienti che sviluppano un prolungamento confermato dell'intervallo QTc > 480 ms si raccomandano la sospensione del trattamento e la modifica della dose (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc che sviluppano segni o sintomi di un'aritmia grave, incluse, ma non limitate a, torsione di punta e tachicardia ventricolare, devono interrompere definitivamente il trattamento con Aumseqa e ricevere un trattamento immediato secondo gli standard di cura.

La somministrazione concomitante di medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QTc può aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e deve essere evitata quando possibile durante il trattamento con Aumseqa. Se non è possibile usare un'alternativa adeguata, i pazienti devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente per il prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o squilibri elettrolitici o che assumono medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5) devono essere sottoposti periodicamente a monitoraggio dell'elettrocardiogramma (ECG) e degli elettroliti. In caso di vomito e/o diarrea gravi, è necessario valutare anomalie degli elettroliti sierici, in particolare ipokaliemia/ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Casi di insufficienza cardiaca, inclusi eventi potenzialmente fatali o letali, sono stati osservati con frequenza non comune nei soggetti trattati con Aumseqa (vedere paragrafo 4.8). Per essere inclusi negli studi clinici, i soggetti dovevano avere una LVEF > 40%.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare noti o con condizioni che possono influenzare la LVEF, è opportuno un monitoraggio della funzione cardiaca che preveda almeno una valutazione della LVEF prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento con Aumseqa, come clinicamente indicato. Per i pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca congestizia sintomatica durante il trattamento, deve essere considerato un monitoraggio cardiaco che includa una valutazione della LVEF, e il trattamento con Aumseqa deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

In soggetti trattati con Aumseqa è stata segnalata l'ILD (vedere paragrafo 4.8). L'ILD può essere letale o potenzialmente fatale. I soggetti con anamnesi clinica positiva per ILD, ILD indotta da farmaci, polmonite da radiazioni che ha richiesto un trattamento con steroidi, o con evidenze di ILD clinicamente attiva sono stati esclusi dagli studi clinici. Nei pazienti con episodi acuti e/o esacerbazioni di sintomi polmonari (ad es. dispnea, tosse o febbre) senza causa evidente deve essere valutata la possibilità di ILD durante il trattamento con Aumseqa. Il trattamento deve essere sospeso in attesa che tali sintomi siano indagati. Nel caso in cui l'ILD sia confermata, il trattamento con Aumseqa deve essere interrotto definitivamente e deve essere iniziato uno specifico trattamento per l'ILD.

Eventi tromboembolici venosi

Sono stati riportati eventi tromboembolici, tra cui trombosi venosa profonda, embolia polmonare e infarto cerebrale, in soggetti trattati con Aumseqa, anche in pazienti in trattamento con agenti antitrombotici (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano o si sospettano segni e sintomi clinici di eventi tromboembolici, è necessaria una tempestiva valutazione dei pazienti, seguita dal trattamento appropriato. Il trattamento con Aumseqa deve essere sospeso e, prima di riprendere la terapia, il paziente deve essere stabilizzato.

Aumento della creatinfosfochinasi (CPK) ematica e rischio di rabdomiolisi

Negli studi clinici si sono verificati eventi di aumento della CPK ematica alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.8). Sebbene nella maggior parte dei casi, l'aumento della CPK ematica sia stato asintomatico e non abbia causato l'interruzione del trattamento, si sono verificati anche eventi di aumento della CPK di grado 3 con sintomi muscolari e aumento della CPK di grado 4 con o senza sintomi muscolari, indicativi di rabdomiolisi.

È necessario eseguire un esame della CPK ematica prima dell'inizio del trattamento con Aumseqa e a intervalli regolari durante il trattamento, se clinicamente indicato.

I pazienti devono essere informati della necessità di segnalare l'eventuale insorgenza non altrimenti spiegabile di dolore, indolenzimento o debolezza muscolare, difficoltà nel movimento delle gambe o delle braccia, comparsa di urine scure (colore del tè) o ridotta produzione di urina.

La somministrazione concomitante di Aumseqa e di medicinali in grado di aumentare la CPK ematica o di forti inibitori di CYP3A4 può comportare un maggior rischio di incremento della CPK ematica e/o di sintomi muscolari e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

In caso di insorgenza di rabdomiolisi, il trattamento con Aumseqa deve essere sospeso e deve essere avviato un trattamento per la rabdomiolisi, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con inibitori di CYP3A4

La co-somministrazione di Aumseqa con inibitori moderati o forti di CYP3A4 deve essere evitata. Se non è possibile evitare l'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4 (quali succo di pompelmo, claritromicina, itraconazolo o lopinavir), la dose di Aumseqa deve essere ridotta da 110 mg a 55 mg (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio di routine

Funzione renale

Un aumento della CPK ematica (vedere sopra) può essere associato a compromissione renale acuta. La funzione renale deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento con Aumseqa e a intervalli regolari durante il trattamento, come clinicamente indicato.

Funzione epatica

Durante il trattamento con aumolertinib sono state osservate anomalie dei test della funzione epatica (tra cui aumenti dell'alanina aminotransferasi [ALT], dell'aspartato aminotransferasi [AST] e dei livelli ematici di bilirubina) e, raramente, sono stati riferiti casi di danno epatico indotto da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI). La funzione epatica deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento con Aumseqa e a intervalli regolari durante il trattamento, come clinicamente indicato. La frequenza del monitoraggio può variare in base alla gravità delle anomalie della funzione epatica o dei sintomi.

Lattosio

Aumseqa contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose giornaliera, è pertanto essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di aumolertinib

Co-somministrazione con inibitori di CYP3A4

Aumolertinib è metabolizzato prevalentemente dall'enzima CYP3A4. In uno studio di interazione farmacologica (*drug-drug interaction*, DDI), la co-somministrazione di aumolertinib con un forte inibitore di CYP3A4 (itraconazolo) ha aumentato significativamente l'esposizione ad aumolertinib (aumento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo [AUC] pari a 3,7 volte). La co-somministrazione di Aumseqa con inibitori di CYP3A4 moderati (ad es. verapamil, fluconazolo) o forti (ad es. succo di pompelmo, claritromicina, itraconazolo, lopinavir) deve essere evitata. Se non è possibile evitare l'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4, la dose di Aumseqa deve essere ridotta da 110 mg a 55 mg (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con inibitori di BCRP e P-gp

Sulla base di dati *in vitro*, aumolertinib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast-cancer resistance protein*, BCRP). La somministrazione concomitante di aumolertinib e di medicinali con attività inibitoria di queste proteine di trasporto deve essere evitata, poiché può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di aumolertinib. Qualora la co-somministrazione con tali inibitori sia inevitabile, è raccomandato un monitoraggio clinico.

Principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di aumolertinib

Co-somministrazione con induttori di CYP3A4

In uno studio di DDI, la co-somministrazione di aumolertinib con un forte induttore di CYP3A4 (rifampicina) ha ridotto l'esposizione di aumolertinib (riduzione dell'AUC di circa il 90%). La co-somministrazione di Aumsega con induttori di CYP3A4 moderati (ad es. bosentan, efavirenz) o forti (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina sodica, erba di San Giovanni) non è raccomandata.

Potenziale influenza di aumolertinib sull'esposizione ad altri medicinali

Substrati di CYP3A

In uno studio clinico, aumolertinib ha ridotto l'esposizione a midazolam (un substrato sensibile di CYP3A) di circa il 27%. Di conseguenza, aumolertinib è considerato un debole induttore di CYP3A e può ridurre le concentrazioni dei medicinali che sono substrato di CYP3A. L'uso concomitante con substrati sensibili di CYP3A per i quali piccole variazioni dell'esposizione possono determinare una perdita dell'efficacia (ad es. alcuni contraccettivi ormonali, alcuni agenti antitumorali o antinfettivi) o con substrati di CYP3A con un indice terapeutico ristretto (ad es. tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, fentanyl) deve essere evitato. Se non è possibile evitare l'uso concomitante, la risposta clinica deve essere monitorata, e deve essere valutato un aggiustamento della dose del substrato di CYP3A, conformemente alle informazioni sulla prescrizione dello specifico prodotto.

Interazioni con trasportatori di farmaci

Sulla base di studi *in vitro*, aumolertinib è un inibitore della glicoproteina P (P-gp). In uno studio clinico di DDI, aumolertinib ha aumentato la concentrazione massima media allo stato stazionario (C_{max}) e l'AUC di fexofenadina (un substrato sensibile di P-gp) rispettivamente dell'86% e del 67%. È necessario prestare cautela quando si somministra Aumsega con medicinali che sono substrati sensibili di P-gp con una finestra terapeutica ristretta (ad es. digossina, dabigatran, colchicina), e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare la comparsa di eventuali segni di variazione della tollerabilità in seguito all'aumento dell'esposizione dei medicinali concomitanti durante il trattamento con Aumsega.

Sulla base di uno studio *in vitro*, aumolertinib è un inibitore della proteina di estrusione multifarmaco e tossine (*multidrug and toxin extrusion*, MATE)1 e del trasportatore di cationi organici (*organic cation transporter*, OCT)1. Non sono stati condotti studi clinici per definire le interazioni con i substrati di MATE1 e OCT1; pertanto, non si conosce l'effetto potenziale *in vivo* dell'inibizione concomitante di MATE1 o di OCT1 da parte di Aumsega. Si raccomanda cautela quando aumolertinib viene somministrato contemporaneamente a substrati sensibili di MATE1 o di OCT1 con un indice terapeutico ristretto.

Sulla base di uno studio *in vitro*, aumolertinib è un inibitore di BCRP. Non sono stati condotti studi clinici per definire le interazioni con BCRP. Pertanto, la somministrazione concomitante di aumolertinib e di substrati sensibili di BCRP deve essere evitata. Qualora tale co-somministrazione sia inevitabile, è raccomandato un attento monitoraggio clinico per identificare un aumento dell'esposizione del substrato di BCRP o degli effetti avversi dello stesso.

Effetto di principi attivi che riducono l'acido gastrico su aumolertinib

Non si prevedono variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione di aumolertinib con l'uso di agenti che riducono l'acido gastrico, quali famotidina e omeprazolo. Aumsega può essere co-somministrato con agenti che riducono l'acido gastrico, senza aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con Aumseqa. Le pazienti devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con Aumseqa e per 4 settimane dopo il termine dello stesso.

Aumseqa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti devono essere avvisate di evitare l'uso concomitante con contraccettivi ormonali combinati (ad es. pillola, cerotto, anello). Le pazienti che usano contraccettivi ormonali devono essere invitate a utilizzare un metodo contraccettivo alternativo (ad es. dispositivo intrauterino non ormonale) o altri contraccettivi non ormonali (ad es. preservativo) durante l'uso concomitante con Aumseqa e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Aumseqa.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di aumolertinib in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). A causa del loro meccanismo di azione, tutti i medicinali diretti contro EGFR possono potenzialmente causare danni al feto. Sulla base del suo meccanismo d'azione e dei dati preclinici, Aumseqa non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se aumolertinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Aumseqa e per 4 settimane dopo il termine del trattamento con Aumseqa.

Fertilità

Effetti sulla fertilità femminile sono stati osservati in studi su animali (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati clinici relativi all'effetto di aumolertinib sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aumseqa altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni pazienti hanno riferito stanchezza e capogiri dopo la somministrazione di Aumseqa. Ai pazienti che manifestano questi sintomi deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari finché i sintomi non si siano risolti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei soggetti trattati con Aumseqa sono state incremento dell'aspartato aminotransferasi (AST) (40,4%), iponatremia (37,2%), incremento dell'alanina aminotransferasi (ALT) (33%), CPK ematica aumentata (31,7%), conta dei leucociti (WBC) ridotta (30,6%), conta piastrinica ridotta (29,4%), infezioni del tratto respiratorio superiore (23,3%) ed eruzione cutanea (22,8%). La reazione avversa di grado ≥ 3 segnalata con maggiore frequenza è stata la CPK ematica aumentata (7,5%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state tromboembolia venosa (4,2%), infezioni del tratto respiratorio inferiore e infezioni polmonari (2,8%) e infezioni delle vie urinarie (1,1%).

Le reazioni avverse hanno determinato l'interruzione del trattamento nel 2,2% dei soggetti. La reazione avversa più comune che ha causato l'interruzione del trattamento è stata l'ILD, verificatasi nello 0,4% dei soggetti.

Le reazioni avverse hanno determinato la sospensione del trattamento e la riduzione della dose rispettivamente nel 12,1% e nel 3,1% dei soggetti. La reazione avversa più comune che ha causato la sospensione del trattamento o la riduzione della dose è stata la CPK ematica aumentata (verificatasi rispettivamente nel 6,1% e nel 2,0% dei soggetti); L'incremento della ALT ha causato la sospensione della dose nell'1,8% dei soggetti.

Tabella delle reazioni avverse

I dati riportati in questo paragrafo riflettono l'esposizione ad Aumsega in soggetti con NSCLC positivo per la mutazione di EGFR. 545 soggetti hanno ricevuto Aumsega alla dose raccomandata di 110 mg una volta al giorno in 2 studi registrativi (*pivotal*) multicentrici: 1 studio di fase 3 nell'ambito del trattamento di prima linea (HS-10296-03-01, AENEAS) e 1 studio di fase 1/2 in soggetti precedentemente trattati (HS-10296-12-01, APOLLO) (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse osservate sono riportate nella Tabella 2, elencate per classificazione per sistemi e organi, termine MedDRA e frequenza; le reazioni più frequenti sono riportate per prime.

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza utilizzata di seguito: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate in soggetti trattati con Aumsega

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA	Reazioni avverse	
		Frequenza di tutti i gradi	Frequenza dei gradi ≥ 3
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore ^a	Molto comune	Non comune
	Infezioni delle vie urinarie ^b	Molto comune	Non comune
	Infezioni del tratto respiratorio inferiore e infezioni polmonari ^c	Comune	Comune
	Congiuntivite ^d	Comune	-
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iponatremia ^{*e}	Molto comune	Comune
	Ipokaliemia ^{*f}	Molto comune	Comune
	Appetito ridotto	Comune	Non comune
	Iperuricemia	Comune	-
Patologie dell'occhio	Occhio secco ^g	Comune	-
	Visione annebbiata ^h	Comune	-
	Fastidio oculare ⁱ	Non comune	-
	Iperemia oculare ^j	Non comune	-
	Sensibilità oculare anormale ^k	Non comune	-
	Alterazioni della cornea ^l	Non comune	-
	Edema delle palpebre ^m	Non comune	-
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca ⁿ	Non comune	Non comune
Patologie vascolari	Iperensione ^o	Comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA	Reazioni avverse	
		Frequenza di tutti i gradi	Frequenza dei gradi ≥ 3
	Tromboembolia venosa ^p	Comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ^q	Molto comune	-
	Malattia polmonare interstiziale ^r	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	Non comune
	Ulcerazione della bocca ^s	Molto comune	-
	Vomito	Molto comune	Non comune
	Nausea	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^t	Molto comune	Non comune
	Prurito	Molto comune	-
	Paronichia	Comune	-
	Cute secca	Comune	-
	Dermatite ^u	Comune	-
	Eritema ^v	Non comune	-
	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Non comune	-
	Follicolite	Non comune	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Molto comune	Comune
	Rabdomiolisi	Comune	Comune
	Dolore a un arto	Comune	Non comune
	Mialgia	Comune	-
	Debolezza muscolare	Comune	Non comune
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata [*]	Molto comune	Non comune
	Proteinuria	Comune	Non comune
Esami diagnostici	Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata [*]	Molto comune	Comune
	Conta dei leucociti (WBC) ridotta ^{*w}	Molto comune	Comune
	Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata [*]	Molto comune	Comune
	Conta piastrinica ridotta ^{*x}	Molto comune	Comune
	Bilirubina ematica aumentata ^{*y}	Molto comune	Non comune
	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma	Comune	Non comune
	Latticodeidrogenasi ematica aumentata	Comune	-
	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Comune	Non comune
	Conta linfocitaria ridotta	Comune	Comune

Criteria comuni di terminologia per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), versione 4.03.

La gravità delle reazioni avverse è stata valutata in base ai CTCAE, ed è definita come segue: grado 1 = lieve, grado 2 = moderata, grado 3 = severa, grado 4 = pericolo di vita e grado 5 = morte.

^a Include: sinusite acuta, laringofaringite, rinofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite e infezione del tratto respiratorio superiore.

^b Include: cistite, pielonefrite acuta, uretrite e infezione delle vie urinarie.

^c Include: polmonite atipica, bronchite, polmonite ed essudato purulento.

^d Include: congiuntivite e congiuntivite allergica.

^e Include: sodio ematico ridotto, iponatremia*.

^f Include: potassio ematico ridotto, ipokaliemia*.

- ^g Include: occhio secco e xerofthalmia.
^h Include: compromissione della visione e visione annebbiata.
ⁱ Include: dolore all'occhio e fastidio oculare.
^j Include: iperemia oculare, emorragia congiuntivale ed emorragia oculare.
^k Include: sensazione anomala nell'occhio e sensazione di corpo estraneo nell'occhio.
^l Include: esfoliazione della cornea e opacità corneale.
^m Include: edema delle palpebre e gonfiore della palpebra.
ⁿ Include: insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca cronica, frazione di eiezione ridotta ed edema polmonare.
^o Include: pressione arteriosa aumentata, ipertensione.
^p Include: trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi venosa di un arto, infarto cerebrale e trombosi cerebrale.
^q Include: tosse, tosse produttiva e sindrome delle vie aeree superiori con tosse.
^r Include: bronchiolite, malattia polmonare interstiziale e polmonite.
^s Include: ulcera aftosa, bocca secca, glossodinia, ulcerazione della bocca, dolore orale, stomatite e ulcerazione della lingua.
^t Include: eruzione cutanea da farmaco, papula, macula, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso e orticaria.
^u Include: dermatite e dermatite acneiforme.
^v Include: eritema ed eritema nodoso.
^w Include: neutropenia, conta dei neutrofili ridotta e conta dei leucociti ridotta*.
^x Include: conta piastrinica ridotta* e trombocitopenia.
^y Include: bilirubina ematica aumentata e iperbilirubinemia.
* Rappresenta l'incidenza dei risultati degli esami di laboratorio, non degli eventi avversi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

Negli studi clinici (N = 545), la ILD è stata segnalata in 16 soggetti (2,9%) trattati con Aumsepa 110 mg. È stato riportato un caso di ILD con esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza della ILD è stato di 124 giorni (intervallo: 2-932 giorni). Il tempo mediano alla risoluzione della ILD è stato di 41 giorni (intervallo: 14-702 giorni). Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici (N = 545), l'insufficienza cardiaca è stata segnalata in 4 soggetti (0,7%). Due soggetti (0,4%) hanno riferito insufficienza cardiaca di grado ≥ 3 . Il tempo mediano all'insorgenza dell'insufficienza cardiaca di qualsiasi grado è stato di 249 giorni (intervallo: 84-381 giorni), e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 35 giorni (intervallo: 22-160 giorni). Un soggetto con insufficienza cardiaca è deceduto per edema polmonare ed emorragia gastrointestinale superiore. Quattro soggetti (0,7%) hanno presentato una riduzione della LVEF $\geq 10\%$, che ha comportato il raggiungimento di un valore assoluto $< 50\%$. Diciannove soggetti (3,5%) hanno presentato una riduzione della LVEF $\geq 15\%$, ma in questi soggetti il valore assoluto si è mantenuto $\geq 50\%$. Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QTc

Negli studi clinici (N = 545), il prolungamento dell'intervallo QT è stato segnalato in 51 soggetti (9,4%) trattati con Aumsepa 110 mg. In 4 soggetti (0,7%), gli eventi sono stati di grado ≥ 3 . Il tempo mediano all'insorgenza di un prolungamento dell'intervallo QT di qualsiasi grado è stato di 22 giorni (intervallo: 1-839 giorni), e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 100 giorni (intervallo: 1-1 068 giorni). In 7 soggetti (1,3%) gli eventi sono stati sintomatici, in 4 di questi (0,7%) gli eventi sono stati di grado ≥ 3 . Gli eventi sintomatici segnalati sono stati arresto cardiaco, arresto cardio-respiratorio, morte cardiaca improvvisa, sincope (n = 2) e aritmia ventricolare (n = 2). Il tempo mediano all'insorgenza di sincope e aritmia ventricolare è stato rispettivamente di 204 giorni e di 252 giorni. Due soggetti con prolungamento dell'intervallo QT sono deceduti, uno per morte cardiaca improvvisa e uno per arresto cardio-respiratorio. Cinque soggetti (0,9%) hanno presentato un intervallo QTcF massimo assoluto > 500 ms, e 23 soggetti (4,2%) hanno presentato una variazione massima dell'intervallo QTcF rispetto al basale > 60 ms. Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Diarrea

Negli studi clinici (N = 545), è stata segnalata diarrea in 72 soggetti (13,2%) trattati con Aumsepa 110 mg. In 4 soggetti (0,7%), gli eventi sono stati di grado ≥ 3 . Il tempo mediano all'insorgenza di diarrea di qualsiasi grado è stato di 27 giorni (intervallo: 1-1 046 giorni), e il tempo mediano alla

risoluzione è stato di 13 giorni (intervallo: 1-846 giorni). Tre soggetti (0,6%) hanno manifestato eventi avversi gravi (*serious adverse events*, SAEs) di diarrea. Un soggetto ha riportato un'alterazione dei livelli di potassio. Sei soggetti hanno riportato ipokaliemia di grado 3. Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento al paragrafo 4.2.

Aumento della creatinfosfochinasi (CPK) ematica e rabdomiolisi

Negli studi clinici (N = 545), la CPK ematica aumentata è stata segnalata in 173 soggetti (31,7%) trattati con Aumseqa 110 mg. In 41 soggetti (7,5%), gli eventi sono stati di grado ≥ 3 . Il tempo mediano all'insorgenza di CPK ematica aumentata di qualsiasi grado è stato di 64 giorni (intervallo: 1-926 giorni), e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 215 giorni (intervallo: 4-1 156 giorni). La CPK ematica aumentata ha determinato l'interruzione del trattamento in 1 soggetto (0,2%). Gli eventi di CPK ematica aumentata sono stati considerati rabdomiolisi se di grado 3 con sintomi muscolari, o di grado 4 con o senza sintomi muscolari. Complessivamente, 14 soggetti (2,6%) trattati con Aumseqa 110 mg sono stati considerati come casi di rabdomiolisi. Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Disfunzione epatica

Negli studi clinici (N = 545), la disfunzione epatica è stata segnalata in 204 soggetti (37,4%) trattati con Aumseqa 110 mg. In 20 di questi soggetti (3,7%), gli eventi sono stati di grado ≥ 3 . Il tempo mediano all'insorgenza di disfunzione epatica di qualsiasi grado è stato di 44 giorni (intervallo: 1-841 giorni), e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 62 giorni (intervallo: 2-1 036 giorni). Un incremento dei livelli di AST e ALT è stato segnalato rispettivamente in 118 soggetti (21,7%) e in 110 soggetti (20,2%). Tredici soggetti (2,4%) hanno riportato AST aumentata di grado ≥ 3 e 5 soggetti (0,9%) ALT aumentata di grado ≥ 3 . Un soggetto (0,2%) ha riportato danno epatico indotto da farmaci di grado ≥ 3 , con un tempo all'insorgenza di 8 giorni e un tempo alla risoluzione di 6 giorni. Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Tromboembolia venosa (TEV)

Negli studi clinici (N = 545), la TEV (includendo trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi venosa di un arto) è stata segnalata in 39 soggetti (7,2%) trattati con Aumseqa 110 mg. In 17 soggetti (3,1%), gli eventi sono stati di grado ≥ 3 . Il tempo mediano all'insorgenza di TEV di qualsiasi grado è stato di 229 giorni (intervallo: 8-1 087 giorni), e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 142 giorni (intervallo: 7-830 giorni). L'embolia polmonare è stata segnalata in 21 soggetti (3,9%); 15 di questi eventi (2,8%) sono stati di grado ≥ 3 . La trombosi venosa di un arto è stata segnalata in 16 soggetti (2,9%); 2 di questi eventi (0,4%) sono stati di grado ≥ 3 . La trombosi venosa profonda è stata segnalata in 9 soggetti (1,7%); 1 di questi eventi (0,2%) è stato di grado ≥ 3 . Inoltre, sono stati segnalati infarto cerebrale e trombosi cerebrale rispettivamente in 4 soggetti (0,7%) e in 1 soggetto (0,2%); 3 di questi eventi (0,6%) sono stati di grado ≥ 3 . Per raccomandazioni specifiche, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Vi è una limitata esperienza sul sovradosaggio di Aumseqa nell'uomo. La dose più elevata studiata è di 260 mg una volta al giorno. La tossicità potenziale di Aumseqa a dosi pari o superiori a 260 mg non è nota. Le reazioni avverse osservate alla dose di 260 mg sono state principalmente nausea e anemia.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di Aumseqa. In caso di sovradosaggio sospetto o accertato, il paziente deve essere sottoposto a un attento monitoraggio, il trattamento con Aumseqa deve essere sospeso e deve essere prestato un trattamento sintomatico, come clinicamente necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, inibitori della proteinchinasi, codice ATC: L01EB11.

Meccanismo d'azione

Aumolertinib è un inibitore della tirosinchinasi (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) di EGFR, a piccola molecola e irreversibile, con attività inibitoria contro le mutazioni TKI-sensibilizzanti di EGFR (rispettivamente delezione dell'esone 19 di EGFR [Ex19Del] e mutazione L858R di EGFR) e contro la mutazione di resistenza ai TKI di EGFR (EGFR T790M). Il principale metabolita attivo di aumolertinib, HAS-719, ha mostrato un profilo di attività simile a quello di aumolertinib.

Effetti farmacodinamici

Attività antiproliferativa

Studi *in vitro* hanno dimostrato che aumolertinib ha una potente attività inibitoria sulla proliferazione delle linee cellulari tumorali con mutazione T790M di EGFR, incluse NCI-H1975 (T790M/L858R) e PC9-GR (T790M/Del19), con IC50 pari rispettivamente a 3,3 nM e 2,7 nM. Aumolertinib ha dimostrato una potente attività inibitoria anche sulla proliferazione delle linee cellulari tumorali con mutazioni attivanti di EGFR, incluse HCC827 (EGFR Del19) e PC9 (EGFR Del19), con IC50 pari rispettivamente a 3,3 nM e 4,1 nM. Aumolertinib ha mostrato solo una debole attività inibitoria sulla proliferazione della linea cellulare tumorale A431 che esprime EGFR *wild type*, con un valore di IC50 pari a 596,6 nM.

In vivo, aumolertinib ha causato la riduzione delle dimensioni del tumore in modelli murini di xenotrapianto che presentavano la mutazione T790M/L858R di EGFR e mutazioni attivanti di EGFR. Per contro, aumolertinib ha dimostrato un'inibizione minima della crescita del tumore nel modello di xenotrapianto A431 con EGFR WT.

Effetti sulla durata dell'intervallo QTc

Il potenziale di Aumseqa di prolungare l'intervallo QTc è stato valutato in 49 soggetti che hanno ricevuto Aumseqa. Sono stati raccolti ECG seriali al basale, in seguito alla somministrazione di una singola dose e allo stato stazionario, per valutare l'effetto di Aumseqa sugli intervalli QTc. Un'analisi della correlazione concentrazione-QTc ha previsto un prolungamento dell'intervallo QTc di 9,06 ms alla dose di 110 mg, con un limite superiore di 11,01 ms (intervallo di confidenza [IC] al 90%).

Efficacia e sicurezza clinica

Soggetti precedentemente non trattati con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione di EGFR nello studio di fase 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

L'efficacia e la sicurezza di Aumseqa per il trattamento di soggetti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni TKI-sensibilizzanti di EGFR che non avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico sono state valutate in uno studio clinico di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e con controllo attivo (AENEAS) in Cina. I campioni di tessuto tumorale o di sangue¹

¹ Per identificare le mutazioni negli esoni 18, 19, 20 e 21 del gene *EGFR* in campioni di tessuto e plasma è stato utilizzato il test di mutazione di EGFR cobas® (*EGFR Mutation Test*) v2. Il test di reazione a catena delle polimerasi in tempo reale (*real-time polymerase chain reaction*, PCR) è utilizzato in qualità di test diagnostico di accompagnamento (*companion diagnostic*) come ausilio nella selezione dei soggetti con NSCLC per il trattamento con inibitori della tirosinchinasi di EGFR.

dovevano presentare una delle due mutazioni comuni di EGFR con nota sensibilità ai TKI di EGFR (Ex19Del e/o L858R).

In totale, 429 soggetti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 a ricevere Aumsega (110 mg una volta al giorno, n = 214) o gefitinib (250 mg una volta al giorno, n = 215). Ogni ciclo di trattamento aveva una durata di 21 giorni, senza interruzioni fra i cicli (vale a dire, somministrazione continua). La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di mutazione di EGFR (Ex19Del o L858R) e alla presenza di metastasi cerebrali al basale (sì o no). I soggetti hanno proseguito il trattamento fino a progressione della malattia, rischio inaccettabile per la salute del paziente, o ritiro volontario. Ai pazienti trattati con gefitinib è stato consentito il passaggio ad Aumsega in aperto dopo la progressione della malattia, a condizione che i campioni tumorali risultassero positivi per la mutazione T790M.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) valutata dallo sperimentatore. Gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) e la durata della risposta (*duration of response*, DoR).

Nello studio AENEAS, le caratteristiche demografiche e della malattia al basale per la popolazione totale erano le seguenti: età mediana (59,3 anni), ≥ 65 anni (31,5%), donne (62,7%), stato di fumatore (mai fumato) (69,9%), asiatici (100%), tumore in stadio IIIB (6,8%), tumore in stadio IV (93,2%), tipo di tumore: adenocarcinoma (98,1%), *Performance Status* (PS) 1 secondo i criteri ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (74,8%), metastasi del SNC (26,8%). Il 65,5% dei pazienti arruolati presentava la mutazione Ex19DEL e il 34,5% dei pazienti presentava la mutazione L858R. Complessivamente, le caratteristiche demografiche e della malattia risultavano bilanciate tra i bracci di trattamento.

Nell'analisi primaria (cut-off dei dati [DCO]: 15 gennaio 2021), Aumsega ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della PFS valutata dallo sperimentatore rispetto a gefitinib (mediana: rispettivamente 19,1 mesi e 9,7 mesi; hazard ratio (HR) = 0,46; IC al 95%: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). Al momento dell'analisi primaria, la durata mediana del follow-up era di 20,5 mesi nel gruppo Aumsega e di 20,7 mesi nel gruppo gefitinib.

Un'analisi aggiornata, condotta con data di DCO al 6 agosto 2021, si è dimostrata coerente con l'analisi primaria. La durata mediana del follow-up era di 26,2 mesi nel gruppo aumolertinib e di 26,3 mesi nel gruppo gefitinib.

La Tabella 3 illustra i dati aggiornati relativi a PFS valutata dallo sperimentatore, ORR e DoR.

Tabella 3. Risultati di efficacia dello studio AENEAS secondo la valutazione dello sperimentatore

Parametro di efficacia	Aumsega	Gefitinib
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di soggetti con eventi (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	19,8 (17,7, 23,4)	9,7 (8,3, 12,5)
HR (IC al 95%) ^[1]	0,45 (0,35, 0,57)	
Tasso di risposta obiettiva [‡]		
ORR, % (IC al 95%)	74,8 (68,4, 80,4)	72,1 (65,6, 78,0)
Risposta completa (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Risposta parziale (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Durata della risposta [‡]		
DOR mediana in mesi (IC al 95%)	19,2 (15,5, 22,1)	8,3 (6,9, 11,1)

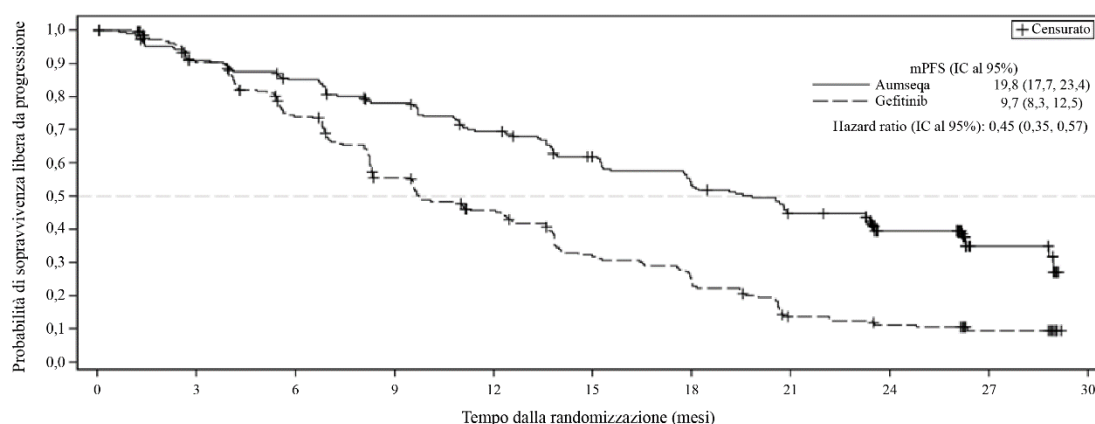
Nota: [1] modello stratificato dei rischi proporzionali di Cox.

HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; NA/ND: non applicabile/non disponibile

[‡]I dati per ORR e DOR sono basati su una risposta non confermata.

La Figura 1 illustra la curva di Kaplan-Meier per la PFS valutata dallo sperimentatore nello studio AENEAS.

Figura 1. Stima di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore nello studio AENEAS*§



*Set completo di analisi (*full analysis set*, FAS)

§ Il cut-off dei dati (DCO) è il 6 agosto 2021

In un'analisi successiva con data di DCO al 30 settembre 2022, 109 soggetti in totale (50,9%) nel braccio di trattamento con aumolertinib e 126 soggetti in totale (58,6%) nel braccio di trattamento con gefitinib erano deceduti. L'OS mediana alla nuova data di DCO era di 39,16 mesi nel braccio aumolertinib e di 31,15 mesi nel braccio gefitinib.

Analisi (post-hoc) sui soggetti con metastasi del SNC

Centosei soggetti su 429 (51 nel braccio Aumsega e 55 nel braccio gefitinib) presentavano, al basale, metastasi cerebrali identificate e confermate dall'IRC. In questo gruppo di soggetti, escludendo 7 soggetti che avevano ricevuto RT entro 3 mesi dall'inizio del trattamento nello studio sperimentale, l'ORR era 60,4% (IC al 95%: 45,3, 74,2) per Aumsega rispetto a 47,1% (IC al 95%: 32,9, 61,5) per gefitinib.

Soggetti precedentemente trattati con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione di EGFR nello studio di fase 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

Lo studio HS-10296-12-01 (APOLLO), uno studio di espansione della dose (parte 3) in aperto, a braccio singolo, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Aumsega alla dose raccomandata di 110 mg una volta al giorno in soggetti positivi per la mutazione T790M. I soggetti dovevano avere un test positivo per la mutazione T790M eseguito in un laboratorio centralizzato² su un campione bioptico prelevato in seguito a progressione della malattia dopo il trattamento più recente con TKI di EGFR. L'endpoint primario di efficacia era l'ORR valutato dall'IRC.

I soggetti (n = 244), di età compresa tra 27 e 87 anni (mediana: 61,0 anni, soggetti ≥ 65 anni: 37,3%), hanno ricevuto Aumsega una volta al giorno. Di questi, 142 soggetti (58,2%) erano donne e 102 (41,8%) erano uomini; 178 (73,0%) non avevano mai fumato; 4 (1,6%) erano fumatori e 62 (25,4%) erano ex fumatori. I tumori di tutti i soggetti presentavano la mutazione T790M, inclusi 155 soggetti (63,5%) con delezione dell'esone 19, 85 soggetti (34,8%) con mutazione L858R e

² Per identificare le mutazioni negli esoni 18, 19, 20 e 21 del gene *EGFR* in campioni di tessuto e plasma è stato utilizzato il test di mutazione di EGFR cobas® (*EGFR Mutation Test*) v2. Il test di reazione a catena delle polimerasi in tempo reale (*real-time polymerase chain reaction*, PCR) è utilizzato in qualità di test diagnostico di accompagnamento (*companion diagnostic*) come ausilio nella selezione dei soggetti con NSCLC per il trattamento con inibitori della tirosinchinasi di EGFR.

4 soggetti (1,6%) con altre mutazioni di EGFR. Ottantacinque soggetti (34,8%) avevano un PS ECOG pari a 0 e 159 (65,2%) avevano un punteggio pari a 1. Novanta soggetti (36,9%) presentavano metastasi cerebrali.

L'ORR valutato dall'IRC era 65,6% (IC al 95%: 59,2, 71,5) nell'analisi primaria. Dopo altri 31 mesi di follow-up a lungo termine successivamente all'analisi primaria, l'ORR valutato dall'IRC era 68,9% (IC al 95%: 62,6, 74,6). Le analisi a lungo termine hanno riportato una DoR mediana secondo l'IRC di 15,1 mesi (IC al 95%: 12,9, 16,6).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Aumseqa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nei pazienti con carcinoma polmonare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, aumolertinib ha mostrato un assorbimento rapido, e la concentrazione plasmatica di picco mediana è stata raggiunta 4-6 ore dopo somministrazione singola e multipla. Le concentrazioni plasmatiche di picco mediane del principale metabolita attivo HAS-719 sono state osservate 4- 6 ore dopo somministrazione multipla. L'esposizione (AUC) e la C_{max} di aumolertinib e HAS-719 sono aumentate in modo poco meno che proporzionale lungo tutto l'intervallo di dosi da 55 a 220 mg. Le concentrazioni allo stato stazionario di aumolertinib sono state raggiunte in 8 giorni, con un accumulo in termini di AUC pari a circa 1,8 volte in seguito a somministrazione una volta al giorno. Le concentrazioni allo stato stazionario di HAS-719 sono state raggiunte in 15 giorni, con un accumulo in termini di AUC pari a circa 4,6 volte in seguito a somministrazione di aumolertinib una volta al giorno.

I parametri farmacocinetici di aumolertinib e HAS-719 per dosi multiple sono illustrati nella Tabella 5.

Tabella 5. Parametri farmacocinetici di aumolertinib e HAS-719 per dosi multiple dopo somministrazione orale di aumolertinib 110 mg in adulti con NSCLC

Parametro*	Aumolertinib Media (% CV) (N = 237)	HAS-719 Media (% 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)

* In base all'analisi non compartimentale della parte 3 dello studio di fase 1/2 (parte di espansione della dose)
 AUC_{tau} = area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo, dal tempo zero alla fine dell'intervallo di dose;
 C_{max} = concentrazione massima; C_{min} = concentrazione minima; CV = coefficiente di variazione

Effetti del cibo

In base a uno studio farmacocinetico clinico, l'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di aumolertinib in misura clinicamente significativa (aumento dell'AUC del 20% [IC al 90%: 10, 30] senza variazioni di C_{max}).

Distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione apparente di aumolertinib allo stato stazionario in soggetti con NSCLC è stato di 875 L. *In vitro*, il legame di aumolertinib e HAS-719 con le proteine plasmatiche è elevato ($\geq 99,5\%$). È stato dimostrato *in vitro*

che aumolertinib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, si lega sia all'albumina che all' α -glicoproteina acida, in maniera indipendente dalla concentrazione, . Il rapporto sangue/plasma di aumolertinib nell'uomo era < 1 , il che indica una ripartizione limitata all'interno dei globuli rossi.

Biotrasformazione

Aumolertinib è metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, con un contributo minore da parte di CYP3A5, CYP1A2 e CYP2A6. HAS-719 è il principale metabolita attivo circolante, che si forma per N-demetilazione.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale di una singola dose di 110 mg di aumolertinib nell'uomo, circa l'85% della dose somministrata è stato eliminato nelle feci sotto forma di aumolertinib e dei suoi metaboliti, mentre circa il 5% della dose è stato eliminato nelle urine. L'emivita terminale media di aumolertinib e di HAS-719 era rispettivamente pari a circa 31 e 55 ore.

Altre informazioni sulle interazioni farmacologiche (DDI)

Interazioni con proteine di trasporto

Studi *in vitro* hanno mostrato che aumolertinib non è un substrato di OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 e MATE2-K.

In base a studi *in vitro*, aumolertinib non inibisce OATP1B3, OAT3, MATE2-K o la pompa di efflusso dei sali biliari (*bile salt export pump*, BSEP). *In vitro*, aumolertinib è un debole inibitore del polipeptide di trasporto degli anioni organici (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1, del trasportatore di anioni organici (*organic anion transporter*, OAT)1, e di OCT2. Prendendo in considerazione la C_{max} di aumolertinib dopo la somministrazione di una dose di 110 mg una volta al giorno, non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti tra aumolertinib e i substrati di OATP1B1, OAT1 e OCT2.

Sulla base di studi *in vitro*, aumolertinib è un substrato delle proteine P-gp e BCRP (breast cancer resistance proteins).

Sulla base di studi *in vitro*, aumolertinib è un inibitore di BCRP; tuttavia, secondo un'analisi di farmacocinetica su base fisiologica (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK), non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti tra aumolertinib e i substrati di BCRP.

Interazioni con enzimi metabolizzatori dei farmaci

In base a studi *in vitro*, aumolertinib non inibisce i principali enzimi del citocromo P450 umano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 [2 substrati]).

In vitro, aumolertinib ha indotto l'espressione di CYP1A2; tuttavia, non si prevede che questo effetto sia clinicamente rilevante. *In vitro*, aumolertinib ha indotto l'espressione di CYP3A4 e ha mostrato un'inibizione tempo-dipendente di CYP3A. In uno studio clinico, aumolertinib ha ridotto l'esposizione a midazolam (un substrato sensibile di CYP3A) di circa il 27%, ed è quindi considerato un debole induttore di CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Aumolertinib è risultato essere un inibitore *in vitro* di UGT1A1 e UGT2B7. Prendendo in considerazione le concentrazioni C_{max} allo stato stazionario dopo una dose giornaliera da 110 mg, è improbabile che questo dato sia clinicamente rilevante. Non possono essere escluse interazioni intestinali; tuttavia, l'effetto clinico non è noto.

Popolazioni particolari

Età, genere, peso corporeo ed etnia

In un'analisi farmacocinetica di popolazione non sono state individuate relazioni clinicamente significative tra l'esposizione allo stato stazionario (AUC_{ss}) e l'età (intervallo: 27-89 anni), il genere (60% donne), l'etnia e il peso corporeo (intervallo: 37-106 kg) dei pazienti.

La maggior parte dei volontari sani e dei soggetti arruolati finora negli studi apparteneva al gruppo etnico cinese Han. Tuttavia, i dati di uno studio di farmacocinetica di *bridging* a dose singola in volontari sani non hanno evidenziato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di aumolertinib tra soggetti cinesi e non cinesi (inclusi soggetti caucasici, neri/afroamericani e ispanici/latini). Un altro studio di farmacocinetica allo stato stazionario in soggetti europei con NSCLC non ha evidenziato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di aumolertinib e del suo metabolita HAS-719 tra soggetti cinesi e non cinesi (caucasici).

Compromissione epatica

Il metabolismo epatico è la principale via di eliminazione di aumolertinib, e l'enzima CYP3A4 è il principale catalizzatore della biotrasformazione di aumolertinib. Negli studi clinici, rispetto a quanto riscontrato in controlli sani, la C_{max} e l' AUC sono diminuite rispettivamente fino al 54% e al 31% in soggetti con compromissione epatica moderata, e rispettivamente del 64% circa e del 50% circa in soggetti con compromissione epatica severa. Tuttavia, non sono state osservate variazioni clinicamente significative nell'esposizione ad aumolertinib libero in soggetti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A), moderata (classe Child-Pugh B) o severa (classe Child-Pugh C).

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun effetto della funzione epatica (valutata in base ai parametri di funzione epatica AST, ALT, albumina, bilirubina totale, e alle categorie di compromissione epatica del *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* [NCI-ODWG]) sull'esposizione ad aumolertinib.

Compromissione renale

I dati raccolti dagli studi clinici indicano che la clearance renale di aumolertinib è trascurabile. Di conseguenza, non si attende che una riduzione della funzione renale possa alterare la farmacocinetica di aumolertinib.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione di aumolertinib e HAS-719 è risultata simile in soggetti con compromissione renale lieve ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ mL/min), soggetti con compromissione renale moderata ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ mL/min) e pazienti con funzione renale normale ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min). Aumolertinib non è stato valutato in soggetti con compromissione renale severa ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) o malattia renale allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali risultati emersi da studi di tossicità a dosi ripetute su ratti e/o cani comprendono effetti a carico della cute, del tratto gastrointestinale, della bocca, degli occhi, della ghiandola mammaria maschile, del fegato e dei polmoni, coerentemente con la farmacologia dell'inibizione di EGFR. I risultati osservati non hanno fornito margini di sicurezza in relazione all'esposizione clinicamente rilevante. Il recupero dalla tossicità per gli organi bersaglio alle dosi tollerate è avvenuto, in genere parzialmente o totalmente, durante la fase di recupero dalla tossicità cronica, o alla fine della stessa.

I dati preclinici indicano che aumolertinib e il suo metabolita (HAS-719) inibiscono il canale h-ERG, e non possono essere esclusi effetti di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno di aumolertinib. Sulla base dei risultati di studi *in vitro*, non si prevede che aumolertinib sia fototossico.

Tossicità della riproduzione

In uno studio di fertilità nei ratti, nel quale la somministrazione è stata iniziata prima dell'impianto, una riduzione del numero di corpi lutei, dei siti di impianto e dei feti vivi è stata osservata alla dose di 100 mg/kg, insieme a un aumento delle perdite post-impianto. Non sono state osservate variazioni dei parametri seminali correlate al trattamento. Prendendo in considerazione anche alcuni dati pubblicati che riferiscono una ridotta fertilità nei topi che non esprimono EGFR, è possibile che la fertilità femminile sia compromessa dal trattamento con aumolertinib. I livelli di esposizione privi di effetti dimostrati sulla fertilità nei ratti alla dose di 30 mg/kg sono paragonabili a quelli raggiunti nei pazienti alla dose massima raccomandata.

In uno studio sullo sviluppo embrionico nei ratti non si sono evidenziati effetti sullo sviluppo embrionico correlati ad aumolertinib per dosi fino a 100 mg/kg (corrispondenti a 3,4 volte l'esposizione clinica alla dose massima raccomandata nell'uomo).

In uno studio sullo sviluppo embrionico nei conigli, gli animali hanno ricevuto dosi comprese tra 5 e 30 mg/kg/die, corrispondenti a livelli di esposizione inferiori (da 0,1 a 0,6 volte) a quelli raggiunti nei pazienti alla dose massima raccomandata. È stata osservata tossicità materna a tutti i livelli di dose. In particolare, a dosi ≥ 15 mg/kg sono stati osservati morte materna e aborto spontaneo, mentre a dosi di 30 mg/kg si è verificato parto prematuro. È stata osservata letalità fetale a tutti i livelli di dose, con una riduzione del numero di feti vivi alla dose di 30 mg/kg. L'esame dei feti ha rivelato effetti correlati al trattamento sullo sviluppo dello sterno del feto (ridotto tasso di formazione del tessuto osseo a tutte le dosi, e ridotto numero di sternebre alla dose di ≥ 15 mg/kg), e un aumento delle anomalie di ramificazione delle arterie (a tutte le dosi).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato (tipo a)
Lattosio
Sodio stearil fumarato (E485)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento con film

Alcol polivinilico (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco con chiusura a prova di bambino termosigillata in alluminio, con all'interno un cilindro contenente gel di silice come essiccante, e un tappo bianco in polipropilene (PP).

Ogni flacone contiene 60 compresse rivestite con film.

Ogni scatola contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2006/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aumsega 55 mg compresse rivestite con film
aumolertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene aumolertinib mesilato equivalente a 55 mg di aumolertinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante né rimuoverlo dal flacone.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2006/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

aumsega 55 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aumsega 55 mg compresse rivestite con film
aumolertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene aumolertinib mesilato equivalente a 55 mg di aumolertinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2006/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Aumseqa 55 mg compresse rivestite con film aumolertinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aumseqa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aumseqa
3. Come prendere Aumseqa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aumseqa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aumseqa e a cosa serve

Aumseqa contiene il principio attivo aumolertinib, che appartiene a una classe di medicinali chiamati inibitori della proteinchinasi usati per trattare il cancro. Aumseqa è usato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule che presenta alcune alterazioni (mutazioni) nel gene che codifica per il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR).

Aumseqa viene usato se il tumore di cui soffre è localmente avanzato o si è diffuso ad altre parti del corpo. Può essere usato:

- come primo medicinale per il trattamento del tumore, se il tumore presenta delle mutazioni chiamate mutazioni attivanti di EGFR, oppure
- se è già stato trattato per questo tumore con altri medicinali inibitori della proteinchinasi, e il tumore è positivo per la mutazione T790M di EGFR.

Come agisce Aumseqa

Nelle cellule del tumore del polmone, la proteina EGFR è spesso iperattiva a causa di mutazioni dei geni, e questo causa una crescita incontrollata delle cellule tumorali. Aumseqa agisce bloccando EGFR quando presenta mutazioni specifiche, e può contribuire a rallentare o arrestare la crescita del tumore. Può anche essere utile per ridurre le dimensioni del tumore.

Se ha domande sul funzionamento di questo medicinale o sul motivo per cui le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Aumseqa

Non prenda Aumseqa

- se è allergico ad aumolertinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha o ha avuto:
 - o un disturbo del ritmo del cuore, come un battito del cuore insolitamente veloce o irregolare o una condizione chiamata prolungamento dell'intervallo QT;
 - o familiari consanguinei che hanno avuto un ritmo del cuore insolitamente veloce o irregolare, o che sono morti improvvisamente a causa di problemi al cuore.

Se una di queste situazioni la riguarda, si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Aumseqa se:

- ha sofferto di infiammazione ai polmoni;
- ha avuto in passato problemi cardiaci o pressione sanguigna elevata (il medico la terrà sotto attento controllo);
- ha avuto un coagulo di sangue in un vaso sanguigno;
- se ha una storia di malattia dei reni o del fegato (il medico eseguirà degli esami per misurare il funzionamento dei reni e del fegato, e potrà continuare a monitorarlo durante il trattamento).

Se una di queste situazioni la riguarda (o se ha dei dubbi in merito), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Informi immediatamente il medico mentre assume questo medicinale se:

- ha un'improvvisa difficoltà a respirare, insieme a tosse o febbre;
- ha battiti cardiaci accelerati o irregolari, capogiri, sensazione di stordimento, fastidio al torace, mancanza di respiro e svenimento;
- ha diarrea o vomito gravi;
- in assenza di altre possibili spiegazioni ha dolore, indolenzimento o debolezza muscolare, disturbi del movimento delle gambe o delle braccia, urine scure (colore del tè) o ridotta produzione di urina. Questi possono essere segni che i suoi muscoli stanno diventando gravemente infiammati.

Bambini e adolescenti

Aumseqa non deve essere dato a bambini o adolescenti perché non è noto se Aumseqa sia sicuro ed efficace nelle persone di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Aumseqa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. DEVONO essere considerati anche i medicinali a base di erbe e quelli ottenuti senza prescrizione. Questo perché Aumseqa può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Aumseqa.

Aumseqa può influire sull'efficacia dei seguenti medicinali e/o aumentare gli effetti indesiderati di questi medicinali, oppure questi medicinali possono interferire con gli effetti indesiderati di Aumseqa. Parli con il medico o il farmacista dei medicinali che assume, in particolare:

- verapamil, usato per la pressione sanguigna alta e per controllare i dolori al torace
- posaconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ketoconazolo, fluconazolo, usati per trattare le infezioni fungine
- ritonavir, cobicistat, nelfinavir, lopinavir, usati per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/AIDS
- claritromicina, usata per trattare le infezioni batteriche
- dabigatran, usato per prevenire i coaguli di sangue
- fexofenadina, usata per trattare i sintomi dell'allergia
- digossina, usata per il battito del cuore irregolare o altri problemi al cuore

- colchicina, usata per il sollievo dai sintomi della gotta
- nefazodone, usato per trattare la depressione
- metformina, usata per trattare il diabete di tipo 2

I seguenti medicinali possono ridurre il funzionamento di Aumsega. Parli con il medico o il farmacista dei medicinali che assume:

- fenitoina sodica, carbamazepina, fenobarbital, usati per le convulsioni
- rifampicina, rifabutina, usate per la tubercolosi e per trattare la meningite batterica
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe usato per la depressione
- bosentan, usato per la pressione del sangue elevata nei polmoni
- mitotano, usato per trattare la malattia di Cushing
- efavirenz, usato per trattare le infezioni da HIV/AIDS

Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati qui sopra, informi il medico prima di prendere Aumsega.

Il medico discuterà con lei le opzioni terapeutiche appropriate.

Aumsega con cibo e bevande

Durante il trattamento con Aumsega, deve evitare di bere succo di pompelmo perché può aumentare gli effetti indesiderati.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Dal momento che esiste un rischio potenziale che Aumsega danneggi il bambino non ancora nato, deve evitare di iniziare una gravidanza mentre assume il medicinale.

Se è una donna che può avere una gravidanza, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Aumsega e per 4 settimane dopo averlo terminato. Questo perché il medicinale può rimanere nell'organismo per un po' di tempo.

Aumsega può interferire con l'efficacia dei contraccettivi ormonali assunti per via orale. Parli con il medico dei metodi contraccettivi più adatti.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento, informi immediatamente il medico. Il medico deciderà insieme a lei se deve continuare a prendere Aumsega.

Allattamento

Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con questo medicinale. Questo perché non è noto se il medicinale passi nel latte e se esista un rischio per il bambino. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Aumsega e fino a 4 settimane dopo il termine dello stesso.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Aumsega ha un lieve effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può avvertire stanchezza e capogiro. Se avverte stanchezza e/o capogiro, non guidi veicoli né usi macchinari fino a quando i sintomi non si saranno risolti.

Aumsega contiene lattosio

Aumsega contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Aumsega contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Aumseqa

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale prendere

La dose raccomandata è due compresse da 55 mg una volta al giorno.

Se necessario, il medico può ridurre la dose a una compressa da 55 mg al giorno, o sospendere temporaneamente il trattamento. È importante che riferisca al medico gli effetti indesiderati che manifesta.

Come prendere questo medicinale

- Le compresse di Aumseqa devono essere prese per bocca.
- Ingerisca la compressa intera con dell'acqua. Le compresse non devono essere frantumate o masticate, perché sono state sviluppate per essere deglutite intere.
- Le compresse possono essere prese con o senza cibo.
- Prenda Aumseqa ogni giorno, all'incirca alla stessa ora.

Se ha difficoltà a ingerire le compresse, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se prende più Aumseqa di quanto deve

Se prende più compresse di quanto deve, informi immediatamente il medico o il farmacista. Potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Se dimentica di prendere Aumseqa

Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata e prenda la successiva dose normale all'ora prevista.

Non prenda una dose doppia (vale a dire, 2 volte 2 compresse) per compensare la dimenticanza di una dose.

Se interrompe il trattamento con Aumseqa

È importante che assuma questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo di tempo indicato dal medico.

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza aver prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa il trattamento con il medicinale e chiedi immediatamente assistenza medica:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Infiammazione ai polmoni. Aumseqa può causare infiammazione ai polmoni (malattia polmonare interstiziale, polmonite), che può essere letale in alcune persone. I sintomi possono includere:
 - o improvvisa difficoltà a respirare, insieme a tosse e febbre
 - o mancanza di respiro a riposo, o che peggiora con lo sforzo
 - o tosse secca che permane

- Coaguli di sangue. Aumseqa può causare un coagulo di sangue nel polmone (embolia polmonare). I sintomi sono molto variabili, e comprendono:
 - o mancanza di respiro
 - o dolore al torace
 - o tosse con sangue

Possono formarsi coaguli anche in altre parti del corpo. I segni e i sintomi includono:

- o battito cardiaco accelerato o irregolare
 - o sensazione di stordimento
 - o sudorazione eccessiva
 - o febbre
 - o dolore o gonfiore alle gambe
 - o pelle umida
- Cambiamenti del ritmo del cuore. Aumseqa può influire sull'attività elettrica del cuore, che in alcune persone può diventare una grave condizione cardiaca. Questo può causare:
 - o battito del cuore insolitamente veloce o irregolare che può causare svenimento
 - o capogiro
 - o sensazione di stordimento
 - o fastidio al torace
 - o mancanza di respiro
 Il rischio di problemi del ritmo del cuore può essere più alto per le persone che hanno già un problema cardiaco o che assumono altri medicinali.
 - Infiammazione dei muscoli e danno ai muscoli. Aumseqa può causare infiammazione o danneggiamento del tessuto dei muscoli, che possono a loro volta danneggiare i reni. I sintomi di un danno ai muscoli includono:
 - o dolore, indolenzimento o debolezza muscolare di natura inspiegabile
 - o disturbi del movimento delle gambe o delle braccia
 - o urine scure (colore del tè)
 - o ridotta produzione di urina

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- *Insufficienza cardiaca o problemi al muscolo cardiaco.* Aumseqa può influire sull'efficacia del cuore nel pompare il sangue. I segni e i sintomi includono:
 - o battito cardiaco accelerato
 - o mancanza di respiro a riposo
 - o stanchezza e affaticamento
 - o gonfiore delle gambe, delle caviglie e dei piedi

Il rischio di questi problemi al cuore può essere più alto per le persone che hanno già un problema cardiaco o che assumono altri medicinali.

Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi elencati qui sopra, interrompa il trattamento con Aumseqa e si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- livelli anomali di alcuni enzimi epatici: aspartato aminotransferasi (AST) aumentata e alanina aminotransferasi (ALT) aumentata. Normalmente questi enzimi sono presenti nel sangue a bassi livelli, un aumento può essere un segno che il fegato è malato o danneggiato
- anemia, una condizione nella quale non ci sono abbastanza globuli rossi sani per trasportare quantità adeguate di ossigeno nei tessuti del corpo
- tosse, naso che cola, dolore alla gola causato da un'infezione dei seni paranasali, delle tonsille o della gola

- sensazione di bruciore quando si urina, urinare frequentemente, bisogno frequente di urinare, dolore o pressione nella schiena o nel basso addome, sangue nelle urine, urine torbide, scure, o con un odore strano o intenso, talvolta insieme a sangue
- ridotta conta delle piastrine, le cellule del sangue che aiutano la coagulazione
- ridotta conta dei globuli bianchi, le cellule che combattono le malattie
- diarrea
- bilirubina nel sangue aumentata; un aumento può essere un segno che il fegato è malato o danneggiato
- aumento della creatinfosfochinasi (CPK) nel sangue, che può essere il segno di un danno ai muscoli
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue, che può essere il segno di un problema ai reni
- ridotti livelli di sodio o potassio nel sangue, che possono causare nausea e vomito, mal di testa, confusione, irrequietezza e irritabilità, debolezza muscolare, crampi, coma o convulsioni
- piaghe all'interno della bocca
- eruzione cutanea
- prurito, una sensazione sgradevole sulla pelle che causa il desiderio di grattarsi
- vomito

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- pressione sanguigna più alta della norma
- livello di acido urico nel sangue insolitamente elevato, che può causare gonfiore e dolore alle articolazioni
- appetito ridotto
- occhi secchi, visione annebbiata
- aumento della deidrogenasi lattica nel sangue; può essere il segno di un danno o una malattia dei tessuti
- livelli elevati di gamma-glutamyl transferasi, che possono indicare un problema al fegato, al pancreas o ai reni
- ridotta conta dei linfociti, una diminuzione del numero dei globuli bianchi, che può ridurre la capacità di combattere le infezioni
- nausea
- aumento dei livelli di proteine nelle urine, che può causare urine schiumose ed essere il segno di un problema ai reni
- pelle secca
- eruzione cutanea pruriginosa e arrossata
- gonfiore e presenza di pus attorno alle unghie, unghie ispessite o scolorite
- bronchite, polmonite (infezione dei polmoni)
- congiuntivite (infezione degli occhi)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- fastidio oculare o sensazione di corpo estraneo nell'occhio
- arrossamento degli occhi
- alterazioni della parte bianca dell'occhio che possono rendere la vista meno chiara
- palpebra(e) gonfia(e)
- protuberanze rosse e dolenti sulla pelle
- arrossamento, gonfiore e dolore ai palmi delle mani o alle piante dei piedi
- brufoli o pustole attorno a un pelo o a un follicolo

Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati qui sopra, si rivolga al medico o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aumseqa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

Il flacone delle compresse dovrebbe contenere un essiccante per aiutare a mantenere le compresse asciutte. Se alla prima apertura del flacone l’essiccante non è presente, o se il sigillo di alluminio sotto il tappo è aperto o rotto, si rivolga al farmacista che le consiglierà cosa fare.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aumseqa

- Il principio attivo è aumolertinib. Ogni compressa rivestita con film contiene aumolertinib mesilato equivalente a 55 mg di aumolertinib.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina (E460), sodio amido glicolato (tipo a), lattosio, sodio stearil fumarato (E485), magnesio stearato (E572), alcol polivinilico (E1203), biossido di titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b) e ferro ossido giallo (E172) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell’aspetto di Aumseqa e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono rotonde, biconvesse, di 7 mm, di colore giallo, con impresso “E1” su un lato e lisce sul lato opposto.

Ogni scatola contiene un flacone in plastica con 60 compresse rivestite con film e dell’essiccante. Non ingerire l’essiccante. Non rimuoverlo dal flacone.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>, e sul sito web dell’Autorità tedesca.