

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aumsega 55 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha aumolertinib mesilate ekwivalenti għal 55 mg aumolertinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 15.3 mg ta' lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola b'rilaxx immedjat tonda, safra ċara, b'daq ta' 7 mm, imnaqqxa b'"E1" fuq naħa waħda u lixxafuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aumsega bħala monoterapija huwa indikat għal:

- l-ewwel trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) li t-tumuri tagħhom għandhom thassir tal-eżonu 19 tal-EGFR jew mutazzjonijiet ta' sostituzzjoni tal-eżonu 21 (L858R) (għall-għażla tal-pazjenti bbażata fuq il-bijomarkaturi, ara sezzjoni 4.2).
- it-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-mutazzjoni tal-EGFR T790M (għall-għażla tal-pazjenti bbażata fuq il-bijomarkaturi, ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Aumsega għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

L-għażla tal-pazjenti

L-istatus tal-mutazzjoni tal-EGFR f'kampjuni ta' tumuri jew plażma għandu jiġi evalwat permezz ta' IVD bil-markatura CE bl-iskop maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-markatura CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test alternattiv ivvalidat (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Aumsega hija ta' 110 mg (2 pilloli ta' 55 mg) darba kuljum.

Dan il-prodott mediċinali għandu jittkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' Aumseqa, din għandha tittiehed fl-istess jum hekk kif il-pazjent jiftakar. Madankollu, jekk id-doża skedata li jmiss tkun fi żmien 12-il siegħa, allura d-doża maqbuża ma tittiehidx. Il-pazjent m'għandux jieħu doża doppja biex ipatti għal doża li jkun nesa.

Titwil tal-intervall QTc

Għandha titwettaq elettrokardjogramma (ECG, *electrocardiogram*) qabel il-bidu tat-trattament, mill-inqas darba matul l-ewwel 3 ġimgħat ta' terapija u perjodikament wara dan kif indikat klinikament. Anormalitajiet fl-intervall QTc għandhom jiġu mmaniġġjati minnufih (ara Tabella 1 u sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza kardijaka

Għal pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari magħrufa u kundizzjonijiet li jistgħu jaffettwaw il-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra tal-ventrikulu tax-xellug (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata, mill-inqas b'evalwazzjoni tal-LVEF qabel il-bidu tat-trattament u waqt it-trattament b'Aumseqa (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4

Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal meraq tal-grapefruit, clarithromycin, itraconazole jew lopinavir) ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Aumseqa għandha titnaqqas minn 110 mg għal 55 mg (ara sezzjoni 4.5).

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Interruzzjoni tad-doża għg u/jew tnaqqis fid-doża jew waqfien permanenti jistgħu jkunu meħtieġa skont is-sigurtà u t-tollerabilità tal-individwu.

Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża, allura d-doża għandha titnaqqas minn 110 mg (2 pilloli) għal 55 mg (pillola waħda) meħuda darba kuljum.

Linji gwida għall-modifiki tad-doża għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti fit-Tabella 1.

Tabella 1. Modifiki fid-doża ta' Aumseqa rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità	Modifika fid-doża
Mard interstizjali tal-pulmun	Kwalunkwe grad	Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti.
Titwil tal-intervall QTc	Titwil tal-intervall QTc > 480 sa ≤ 500 msek (Grad 2)	Waqqaf Aumseqa għal sa ġimgħtejn. Jekk l-intervall QTc ma jkunx irkupra għal ≤ 480 msek, waqqaf Aumseqa b'mod permanenti. Jekk l-intervall QTc jirkupra għal ≤ 480 msek jew fi żmien 30 msek mil-linja bażi, erga' ibda t-trattament b'110 mg. Immonitorja l-ECGs mill-inqas darba fil-ġimgħa għal ġimgħtejn wara li l-valur jerga' lura għal ≤ 480 msek. Immonitorja u ssupplimenta l-livelli tal-elettroliti kif indikat klinikament.

		Irrevedi u agġusta l-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess ħin b'effetti magħrufa li jtawwlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.5).
	Titwil tal-intervall QTc > 500 msek jew > 60 msek mil-linja bażi (Grad 3)	Waqqaf Aumseqa għal sa ġimagħtejn. Jekk l-intervall QTc ma jkunx irkupra għal ≤ 480 msek jew fi żmien 30 msek mil-linja bażi, waqqaf Aumseqa b'mod permanenti. Jekk l-intervall QTc jirkupra għal ≤ 480 msek: • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 110 mg għall-ewwel darba li jiġri dan. • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 55 mg għat-tieni darba li jiġri dan jew għall-ewwel darba f'pazjenti b'fatturi ta' riskju (ara sezzjoni 4.4). Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti jekk is-sintomi/sinjali jergħu jidhru fi kwalunkwe ħin bid-doża mnaqqsa (55 mg). Immonitorja l-ECGs mill-inqas darba fil-ġimgħa għal ġimagħtejn wara li l-intervall QTc jerga' lura għal ≤ 480 msek. Immonitorja u ssupplimenta l-livelli tal-elettroliti kif indikat klinikament. Irrevedi u agġusta l-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess ħin b'effetti magħrufa li jtawwlu l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.5).
	Titwil assoċjat ma' torsade de pointes, takikardija ventrikulari polimorfika jew sinjali/sintomi ta' aritmiji serji ohra	Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti.
Insuffiċjenza kardijaka	Tnaqqis assolut u mingħajr sintomi fl-LVEF ta' > 10% mil-linja bażi jew taħt il-50%	Waqqaf Aumseqa għal sa ġimagħtejn. Jekk l-LVEF terġa' lura għal-linja bażi jew $\geq 50\%$: • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 110 mg għall-ewwel darba li jiġri dan. • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 55 mg għat-tieni darba li jiġri dan. Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti jekk is-sintomi/sinjali jergħu jidhru fi kwalunkwe ħin bid-doża mnaqqsa (55 mg).
	Insuffiċjenza kardijaka kongestiva sintomatika	Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti.
	Grad 3 b'sintomi muskolari (eż. sensittività fil-muskoli,	Waqqaf Aumseqa għal sa ġimagħtejn.

Żieda tal-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm / rabdomijoliżi	kontrazzjonijiet fil-muskoli jew mijalgja)	Jekk is-sintomi muskolari jgħaddu u $\dot{z}$-żieda ta' CPK fid-demm tkun $\leq$ Grad 3: • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 110 mg għall-ewwel darba li jiġri dan. • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 55 mg għat-tieni darba li jiġri dan. Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti jekk is-sintomi/sinjali jerggħu jidhru fi kwalunkwe hin bid-doża mnaqqsa (55 mg). Jekk is-sintomi muskolari ma jgħaddux u $\dot{z}$-żieda ta' CPK ma titjibx għal $\leq$ Grad 2, waqqaf Aumseqa b'mod permanenti.
	Grad 4 b'sintomi muskolari (eż. sensittività fil-muskoli, kontrazzjonijiet fil-muskoli jew mijalgja) jew mingħajrhom	Waqqaf Aumseqa għal sa ġimagħtejn. Jekk is-sintomi muskolari jgħaddu u $\dot{z}$-żieda ta' CPK fid-demm tkun $\leq$ Grad 3, erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 55 mg għall-ewwel darba li jiġri dan. Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti jekk is-sintomi/sinjali jerggħu jidhru fi kwalunkwe hin b'din id-doża. Jekk is-sintomi muskolari ma jgħaddux u $\dot{z}$-żieda ta' CPK ma titjibx għal $\geq$ Grad 3, waqqaf Aumseqa b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħra	$\geq$ Grad 3	Waqqaf Aumseqa għal sa ġimagħtejn. Jekk ir-reazzjoni avversa tirkupra għal $\leq$ Grad 2: • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 110 mg għall-ewwel darba li jiġri dan • erġa' ibda t-trattament b'doża ta' 55 mg għat-tieni darba li jiġri dan. Waqqaf Aumseqa b'mod permanenti jekk is-sintomi/sinjali jerggħu jidhru fi kwalunkwe hin bid-doża mnaqqsa (55 mg). Jekk ir-reazzjoni avversa ma tirkuprax għal $\leq$ Grad 2, waqqaf Aumseqa b'mod permanenti.

Grad = Severità kklassifikata mill-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, *National Cancer Institute*) CPK = creatine phosphokinase, ECG = *electrocardiogram* (elettrokardjogramma), LVEF = *left ventricular ejection fraction* (frazzjoni ta' tfigh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug), QTc = *corrected QT* (QT ikkoreġut)

Popolazzjonijiet speċjali

Mhi meħtieġa l-ebda modifika fid-doża minhabba l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess, l-etniċità jew l-istatus tat-tipjp tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Mhi meħtieġa l-ebda modifika fid-doża għall-anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi tal-istudji kliniċi, mhi meħtieġa l-ebda modifika fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A), moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi tal-istudji kliniċi u analiżi tal-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) tal-popolazzjoni, mhi meħtieġa l-ebda modifika fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat. Aumolertinib ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina [*Cl_c*, *creatinine clearance*] < 30 mL/min) jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. Għandha tintuża kawtela meta Aumsega jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aumsega fit-tfal u l-adolesxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu orali biss.

Żewġ pilloli ta' 55 mg li għandhom jinbelgħu sħaħ bl-ilma mingħajr ma tomgħodhom jew tgħaffiġhom.

Aumsega għandu jittiehed bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. Jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sindromu kongenitali tal-QT twil (ara sezzjoni 4.4).

Storja familjari ta' mewt kardijaka f'daqqa jew aritmija ventrikulari polimorfika (ara sezzjoni 4.4).

Intervall QT/QTc > 500 msek, irrISPettivament mill-metodu ta' korrezzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Valutazzjoni tal-istatus tal-mutazzjoni tal-EGFR

Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Aumsega bħala trattament għal pazjenti b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku, huwa meħtieġ li jiġi determinat l-istatus ta' mutazzjoni tal-EGFR. Test ivalidat tal-mutazzjoni tal-EGFR għandu jitwettaq jew bl-użu ta' DNA tat-tumur derivat minn kampjun tat-tessut jew DNA tat-tumur li jiċċirkola (ctDNA, *circulating tumour DNA*) miksub minn kampjun tal-plażma.

Determinazzjoni pożittiva tal-istatus ta' mutazzjoni tal-EGFR bl-użu ta' test ibbażat fuq it-tessut jew fuq il-plażma tindika eliġibbiltà għal trattament b'Aumsega. Madankollu, jekk jintuża test tas-ctDNA bbażat fuq il-plażma u r-riżultat ikun negattiv, huwa rakkomandabbli li jsir segwitu b'test ibbażat fuq it-tessut tat-tumur kull fejn ikun possibbli, peress li test ibbażat fuq il-plażma jista' jipprovdi riżultat falz negattiv. Għandhom jintużaw biss testijiet li ntweriet l-utilità tagħhom għad-determinazzjoni tal-istatus ta' mutazzjoni tal-EGFR.

Titwil tal-intervall QTc

Seħħ titwil tal-intervall QTc f'individwi ttrattati b'Aumsega (ara sezzjoni 4.8). Ġiet irrappurtata mewt kardijaka f'daqqa waħda fi studji kliniċi b'Aumsega. Individwi b'anormalitajiet kardijaci klinikament

importanti fir-ritmu u l-konduzzjoni, kif imkejla permezz ta' ECG waqt il-mistrieħ, ġew esklużi mill-istudji kliniċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' titwil tal-QT, is-sinjali u s-sintomi tiegħu (palpitazzjonijiet, sturdament, sinkope jew saħansitra arrest kardijaku) u għandhom jiġu avżati biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk dawn isehħu.

Għandha titwettaq ECG qabel il-bidu tat-trattament, mill-inqas darba matul l-ewwel 3 ġimgħat ta' terapija u perijodikament wara dan kif indikat klinikament. Il-QT ikkoreġut għar-rata tal-qalb (QTc) għandu jkun inqas minn 480 msek qabel il-bidu tat-trattament u, fil-preżenza ta' QT anormali, it-tobba għandhom jerġgħu jevalwaw bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju li jinbeda Aumsega (ara sezzjoni 4.3). F'każ li t-titwil tal-intervall QTc ikun bejn 480 msek u 500 msek, il-bidu tat-trattament b'Aumsega għandu jibqa' biss għal każijiet eċċezzjonali u jkun akkumpanjat minn monitoraġġ mill-qrib.

Huwa rakkomandat li jitwaqqaf it-trattament u li jkun hemm modifika fid-doża f'pazjenti li jiżviluppaw titwil ikkonfermat tal-intervall QTc ta' > 480 msek (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti b'intervalli QTc imtawla, li jiżviluppaw sintomi jew sinjali ta' aritmija severa, li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, torsade de pointes u takikardija ventrikulari, għandhom iwaqqfu b'mod permanenti t-trattament b'Aumsega u jiġu ttrattati immedjatament skont l-istandard tal-kura.

L-ġhoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtawwlu l-intervall QTc jista' jżid ir-riskju ta' titwil tal-intervall QTc u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli waqt it-trattament b'Aumsega. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'kawtela u mmonitorjati mill-qrib għal titwil tal-intervall QTc jekk l-użu ta' alternattiva xierqa ma jkunx possibbli (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 4.8).

Pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka kongestiva, anormalitajiet fl-elettroliti jew li qed jużaw prodotti mediċinali magħrufa li jtawwlu l-intervall QT (ara sezzjoni 4.5) għandhom jagħmlu elettrokardjogramma (ECG) u monitoraġġ regolari tal-elettroliti. F'każ ta' rimettar u/jew dijarea severa, trid issir evalwazzjoni tal-anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum, speċjalment għal ipokalemija/ipomanjeżemija (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza kardijaka

Insuffiċjenza kardijaka, inkluzi avvenimenti ta' periklu għall-ħajja jew fatali, sehħew b'mod mhux komuni f'individwi ttrattati b'Aumsega (ara sezzjoni 4.8). L-individwi kienu meħtieġa li jkollhom LVEF $> 40\%$ biex jiġu inkluzi fl-istudji kliniċi.

Għal pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari magħrufa jew kundizzjonijiet li jistgħu jaffettwaw l-LVEF, il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata, mill-inqas b'evalwazzjoni tal-LVEF qabel il-bidu tat-trattament u waqt it-trattament b'Aumsega, kif indikat klinikament. Għal pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza kardijaka kongestiva sintomatika waqt it-trattament, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kardijaku li jinkludi evalwazzjoni tal-LVEF, u Aumsega għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Mard tal-pulmun interstizjali (ILD, *Interstitial lung disease*)

Kien hemm rapporti ta' ILD f'individwi ttrattati b'Aumsega (ara sezzjoni 4.8). ILD tista' tkun fatali jew ta' periklu għall-ħajja. Individwi bi storja medika ta' ILD, ILD indotta minn mediċini, pulmonite bir-radjazzjoni li kienet teħtieġ trattament bl-isterojdi jew kwalunkwe evidenza ta' ILD klinikament attiva ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Pazjenti b'episodji akuti u/jew aggravament ta' sintomi pulmonari (eż., dispnea, sogħla jew deni) mingħajr kawża ċara għandhom jiġu investigati għal ILD possibbli waqt it-trattament b'Aumsega. It-trattament għandu jiġi interrott waqt li qed issir investigazzjoni ta' dawn is-sintomi. Jekk tiġi kkonfermata ILD, Aumsega għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u għandu jinbeda trattament xieraq għall-ILD.

Avvenimenti tromboemboliċi venużi

Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż trombożi tal-vini fil-fond, emboliżmu pulmonari u infart ċerebrali, ġew irrappurtati f'individwi ttrattati b'Aumseqa, inkluż f'individwi li jirċievu aġenti antitrombotiċi (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħu jew ikun hemm suspett ta' sinjali u sintomi kliniċi ta' avvenimenti tromboemboliċi, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati minnufih, segwit minn trattament xieraq. Aumseqa għandu jitwaqqaf, u l-pazjent għandu jiġi stabbilizzat qabel ma terġa' tinbeda t-terapija.

Żieda tal-creatine phosphokinase (CPK) fid-demmm u riskju ta' rabdomijolizi

Żieda ta' CPK fid-demmm seħħet fi studji kliniċi fid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.8). Filwaqt li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, iż-żieda ta' CPK fid-demmm kienet mingħajr sintomi u ma wasslitx għal twaqqif tat-trattament, seħħew ukoll żidiet fis-CPK ta' Grad 3 b'sintomi muskolari u żidiet fis-CPK ta' Grad 4 bi jew mingħajr sintomi muskolari, li jindika rabdomijolizi.

Għandha ssir analiżi tas-CPK fid-demmm qabel ma jinbeda Aumseqa u perjodikament waqt it-trattament, kif indikat klinikament.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe uġiġħ, sensittività jew dgħufija fil-muskoli mingħajr spjegazzjoni, diffikultà biex iċċaqalqu d-dirgħajn jew ir-riġlejn, awrina skura ta' lewn it-te jew tnaqqis fl-ammont ta' awrina li jgħaddu.

L-ġhoti fl-istess hin ta' Aumseqa ma' prodotti mediċinali li jistgħu jżidu s-CPK fid-demmm jew inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat peress li dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' żieda ta' CPK fid-demmm u/jew sintomi fil-muskoli (ara sezzjoni 4.5).

Jekk isseħħ rabdomijolizi, Aumseqa għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għar-rabdomijolizi kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

L-ġhoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4

L-ġhoti flimkien ta' Aumseqa ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal meraq tal-grapefruit, clarithromycin, itraconazole jew lopinavir) ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Aumseqa għandha titnaqqas minn 110 mg għal 55 mg (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ ta' rutina

Funzjoni tal-kliewi

Żieda ta' CPK fid-demmm (ara hawn fuq) tista' tkun assoċjata ma' indeboliment tal-kliewi akut. Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata qabel tibda Aumseqa, u perjodikament waqt it-trattament kif indikat klinikament.

Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (inklużi żidiet fl-alanine aminotransferase [ALT] aspartate aminotransferase [AST] u l-livelli ta' bilirubina fid-demmm) ġew osservati waqt it-trattament b'aumolertinib, inkluż hsara fil-fwied indotta minn mediċini (DILI, *drug-induced liver injury*) irrappurtata b'mod rari. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata qabel tibda Aumseqa, u perjodikament waqt it-trattament kif indikat klinikament. Il-frekwenza tal-monitoraġġ tista' tiġi aġġustata skont is-severità tal-anormalitajiet jew is-sintomi tal-funzjoni tal-fwied.

Lactose

Aumseqa fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' kuljum, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' aumolertinib fil-plażma

L-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4

Aumolertinib huwa metabolizzat prinċipalment mill-enzimi CYP3A4. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn medicina u ohra (DD, *drug-drug interaction*), l-ghoti flimkien ta' aumolertinib ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (itraconazole) zied b'mod sinifikanti l-esponiment għal aumolertinib (l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin fil-plażma [AUC, *area under the plasma concentration-time curve*] żdiedet bi 3.7 darbiet). L-ghoti flimkien ta' Aumseqa ma' inibituri moderati (eż., verapamil, fluconazole) jew qawwija (eż., meraq tal-grapefruit, clarithromycin, itraconazole, lopinavir) ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Aumseqa għandha titnaqqas minn 110 mg għal 55 mg (ara sezzjoni 4.2).

L-ghoti flimkien ma' inibituri ta' BCRP u P-gp

Abbażi ta' *data in vitro*, aumolertinib huwa substrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u l-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *breast-cancer resistance protein*). L-ghoti fl-istess hin ta' aumolertinib ma' prodotti medicinali li huma inibituri ta' dawn il-proteini tat-trasport għandu jiġi evitata, għaliex jista' jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' aumolertinib fil-plażma. Jekk l-ghoti flimkien ma' inibituri bħal dawn ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku.

Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' aumolertinib fil-plażma

L-ghoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4

Fi studju dwar DDI, l-ghoti flimkien ta' aumolertinib ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 (rifampicin) naqqas l-esponiment għal aumolertinib (l-AUC naqset b'madwar 90%). L-ghoti flimkien ta' Aumseqa ma' indutturi moderati (eż., bosentan, efavirenz) jew qawwija (eż., rifampicin, carbamazepine, phenytoin sodium, St. John's wort) ta' CYP3A4 mhuwiex rakkomandat.

Il-potenzjal ta' aumolertinib li jaffettwa l-esponiment għal prodotti medicinali ohra

Substrati ta' CYP3A

Fi studju kliniku, aumolertinib naqqas l-esponiment għal midazolam (substrat sensittiv ta' CYP3A) b'madwar 27%. Għalhekk, aumolertinib huwa kkunsidrat bħala induttur dgħajjed ta' CYP3A u jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' prodotti medicinali li huma substrati ta' CYP3A. L-użu fl-istess hin ma' substrati sensittivi ta' CYP3A li bidliet żgħar fl-esponiment tagħhom jistgħu jwasslu għal telf ta' effikaċja (eż., xi kontraċettivi ormonali, ċerti aġenti onkoloġiċi jew antiinfettivi) jew ma' substrati ta' CYP3A b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż., tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, fentanyl) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi mmonitorjat ir-rispons kliniku u għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża tas-substrat ta' CYP3A, skont l-informazzjoni tal-preskrizzjoni tiegħu.

Interazzjonijiet ma' trasportaturi tal-medicina

Abbażi ta' studji *in vitro*, aumolertinib huwa inibitur ta' P-glycoprotein (P-gp). Fi studju kliniku dwar DDI, aumolertinib zied il-koncentrazzjoni massima medja fi stat fiss (C_{max}) u l-AUC ta' fexofenadine (substrat sensittiv ta' P-gp) b'86% u 67%, rispettivament. Għandha tittiehed kawtela meta Aumseqa

jingħata ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensittivi ta' P-gp b'tieqa terapewtika dejqa (eż., digoxin, dabigatran, colchicine), u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tibdil fit-tollerabilità tagħhom bħala riżultat taż-żieda fl-esponiment tal-prodotti mediċinali meħuda fl-istess hin waqt li jkunu qed jirċievu Aumseqa.

Abbażi ta' studju *in vitro*, aumolertinib huwa inibitur tal-estrużjoni ta' diversi mediċini u tossini 1 (MATE1, *multidrug and toxin extrusion*) u t-trasportatur tal-katjoni organiċi 1 (OCT1, *organic cation transporter*). Ma sar l-ebda studju kliniku biex jinvestiga l-interazzjonijiet ma' substrati ta' MATE1 u OCT1; għalhekk, l-effett potenzjali *in vivo* ta' inibizzjoni fl-istess hin ta' MATE1 jew OCT1 minn Aumseqa mhux magħruf. Hija rakkomandata kawtela meta aumolertinib jingħata flimkien ma' substrati sensittivi ta' MATE1 jew OCT1 b'indici terapewtiku dejjaq.

Abbażi ta' studju *in vitro*, aumolertinib huwa inibitur ta' BCRP. Ma twettqux studji kliniċi biex jinvestigaw l-interazzjonijiet ma' BCRP. Għalhekk, l-ghoti fl-istess hin ta' aumolertinib ma' substrati sensittivi ta' BCRP għandu jiġi evitat. Jekk tali għoti fl-istess hin ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib għal żieda fl-esponiment jew effetti avversi tas-sustrat ta' BCRP.

Effett ta' sustanzi attivi li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq aumolertinib

Mhi mistennija l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment għal aumolertinib b'agenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku bħal famotidine jew omeprazole. Aumseqa jista' jingħata flimkien ma' agenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku mingħajr aġġustament fid-doża.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Aumseqa. Pazjenti nisa għandhom jużaw kontrattiv effettiv ħafna waqt it-trattament u għal 4 ġimgħat wara t-tlestija tat-trattament b'Aumseqa.

Aumseqa jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Avża lill-pazjenti biex jevitaw l-użu fl-istess hin ma' kontraċettivi ormonali kkombinati (eż. pillola, patch, ċirku). Nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jingħataw parir biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv (eż., sistema intrauterina mhux ormonali) jew kontraċettiv mhux ormonali addizzjonali (eż., kondoms) waqt l-użu fl-istess hin u għal 4 ġimgħat wara t-twaqqif ta' Aumseqa.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' aumolertinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Mekkanikament, il-prodotti mediċinali kollha li jimmiraw l-EGFR għandhom il-potenzjal li jikkawżaw ħsara lill-fetu. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni u t-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku tiegħu, Aumseqa m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aumolertinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li qed jitreddgħu mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Aumseqa u għal 4 ġimgħat wara li jitlesta t-trattament b'Aumseqa.

Fertilità

Fi studji f'annimali, ġew osservati effetti fuq il-fertilità fin-nisa (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx l-ebda tagħrif kliniku dwar l-effett ta' aumolertinib fuq il-fertilità tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Aumseqa għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati għeja persistenti u sturdament f'xi pazjenti wara l-ghoti ta' Aumseqa. Pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx magni sakemm dawn is-sintomi jissolvew.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti f'individwi ttrattati b'Aumseqa kienu żieda fl-aspartate aminotransferase (AST, 40.4%), iponatremija (37.2%), żieda fl-alanine aminotransferase (ALT, 33%), żieda ta' CPK fid-demmm (31.7%), tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (WBC, *white blood cell*) (30.6%), tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (29.4%), infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq (23.3%) u raxx (22.8%). L-aktar reazzjoni avversa ta' Grad ≥ 3 irrappurtata b'mod frekwenti kienet żieda ta' CPK fid-demmm (7.5%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu tromboemboliżmu venuż (4.2%), infezzjonijiet fl-apparat respiratorju t'isfel u fil-pulmun (2.8%) u infezzjoni fil-passaġġ urinarju (1.1%).

It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi sehh fi 2.2% tal-individwi. L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet ILD, li sehh fi 0.4% tal-individwi.

Interruzzjoni tat-trattament u tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi sehhew fi 12.1% u 3.1% tal-individwi, rispettivament. L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża kienet żieda ta' CPK fid-demmm (li sehh fi 6.1% u 2.0% tal-individwi, rispettivament); interruzzjoni fid-doża minhabba żieda fl-ALT sehh fi 1.8% tal-individwi.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Id-*data* deskritta f'din it-taqsimha tirrifletti l-esponiment għal Aumseqa f'individwi b'NSCLC pożittiv għall-mutazzjoni tal-EGFR. 545 individwu rċewew Aumseqa fid-doża rakkomandata ta' 110 mg darba kuljum f'2 studji pivotali b'aktar minn ċentru wiehed: studju wiehed tal-fażi 3 fl-ambjent tal-ewwel linja (HS-10296-03-01, AENEAS) u studju wiehed tal-fażi 1/2 f'individwi li rċewew trattament minn qabel (HS-10296-12-01, APOLLO) (ara sezzjoni 5.1).

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati huma ppreżentati fit-Tabella 2 u elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi, it-terminu MedDRA u l-frekwenza bl-aktar reazzjonijiet frekwenti mnizzla l-ewwel.

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminologija tal-frekwenza użata minn hawn 'il quddiem: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'individwi ttrattati b'Aumseqa

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu preferut MedDRA	Reazzjonijiet avversi	
		Frekwenza tal-grad kollha	Frekwenza ta' grad ≥ 3
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq ^a	Komuni hafna	Mhux komuni
	Infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju ^b	Komuni hafna	Mhux komuni
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel u fil-pulmun ^c	Komuni hafna	Komuni hafna
	Konguntivite ^d	Komuni hafna	-

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu preferut MedDRA	Reazzjonijiet avversi	
		Frekwenza tal-grad kollha	Frekwenza ta' grad ≥ 3
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	Komuni hafna	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Komuni	-
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iponatremija ^{*e}	Komuni hafna	Komuni
	Ipokalemija ^{*f}	Komuni hafna	Komuni
	Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Mhux komuni
	Żieda fl-aċidu uriku fid-demem	Komuni	-
Disturbi fl-ghajnejn	Għajnejn xotti ^g	Komuni	-
	Vista mċajpra ^h	Komuni	-
	Skumdità fl-ghajnejn ⁱ	Mhux komuni	-
	Iperemija okulari ^j	Mhux komuni	-
	Sensazzjoni mhux normali fl-ghajnejn ^k	Mhux komuni	-
	Bidliet fil-kornea ^l	Mhux komuni	-
	Edema tal-kappell tal-ghajnejn ^m	Mhux komuni	-
Disturbi fil-qalb	Insuffiċjenza kardijaka ⁿ	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni ^o	Komuni	Komuni
	Tromboemboliżmu venuż ^p	Komuni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Soghla ^q	Komuni hafna	-
	Mard tal-pulmun interstizjali ^r	Komuni	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna	Mhux komuni
	Ulċeri fil-halq ^s	Komuni hafna	-
	Rimettar	Komuni hafna	Mhux komuni
	Dardir	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^t	Komuni hafna	Mhux komuni
	Prurite	Komuni hafna	-
	Infezzjoni fid-dwiefer	Komuni	-
	Ġilda xotta	Komuni	-
	Dermatite ^u	Komuni	-
	Eritema ^v	Mhux komuni	-
	Sindromu ta' eritrodisesteżija tal-idejn u tas-saqajn	Mhux komuni	-
	Follikulite	Mhux komuni	-
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Żieda tal-creatine phosphokinase fid-demem	Komuni hafna	Komuni
	Rabdomijolizi	Komuni	Komuni
	Ugħigh fl-estrematijiet	Komuni	Mhux komuni
	Mijalgja	Komuni	-
	Dgħufija fil-muskoli	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Żieda tal-kreatinina fid-demem [*]	Komuni hafna	Mhux komuni
	Proteinurja	Komuni	Mhux komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)*	Komuni hafna	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu preferut MedDRA	Reazzjonijiet avversi	
		Frekwenza tal-grad kollha	Frekwenza ta' grad ≥ 3
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (WBC) ^{*w}	Komuni hafna	Komuni
	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) [*]	Komuni hafna	Komuni
	Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits ^{**x}	Komuni hafna	Komuni
	Żieda tal-bilirubina fid-demmm ^{*y}	Komuni hafna	Mhux komuni
	Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramma	Komuni	Mhux komuni
	Żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demmm	Komuni	-
	Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Komuni	Mhux komuni
	Tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti	Komuni	Komuni

Kriterji tat-Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE) verżjoni 4.03.

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi giet ivvalutata abbażi tas-CTCAE, u ddefinita bħala Grad 1 = hafifa, Grad 2 = moderata, Grad 3 = severa, Grad 4 = ta' theddida għall-hajja u Grad 5 = mewt.

^a Tinkludi: sinusite akuta, laringofaringite, nażofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq

^b Tinkludi: ċistite, pjelonefrite akuta, uretrite u infezzjoni fl-apparat urinarju.

^c Tinkludi: pulmonite atipika, bronkite, pulmonite u sputum purulenti.

^d Tinkludi: konguntivite u konguntivite allergika.

^e Tinkludi: tnaqqis fis-sodium fid-demmm, iponatremija*.

^f Tinkludi: tnaqqis fil-potassium fid-demmm, ipokalemija*.

^g Tinkludi: għajnejn xotti u kseroftalmija.

^h Tinkludi: indeboliment fil-vista u vista mċajpra.

ⁱ Tinkludi: uġiġh fl-għajnejn u skumdità fl-għajnejn.

^j Tinkludi: iperemija okulari, emorragija konguntivali u emorragija fl-għajnejn.

^k Tinkludi: sensazzjoni mhux normali fl-għajnejn u sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-għajnejn.

^l Tinkludi: esfoljazzjoni tal-kornea u opaċità tal-kornea.

^m Tinkludi: edema fil-kappell tal-ghajn u nefha tal-kappell tal-ghajn.

ⁿ Tinkludi: insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza kardijaka kronika, frazzjoni ta' tfigħ 'il barra mnaqqsu u edema pulmonari.

^o Tinkludi: żieda fil-pessjoni tad-demmm, ipertensjoni.

^p Tinkludi: trombożi tal-vini fil-fond, emboliżmu pulmonari, trombożi fil-vini tar-rigħel, infart ċerebrali u trombożi ċerebrali.

^q Tinkludi: sogħla, sogħla produttiva u sindromu tas-sogħla fil-passaġġ tan-nifs ta' fuq.

^r Tinkludi: bronjolite, mard tal-pulmun interstizjali u pulmonite.

^s Tinkludi: ulċera aftuża, halq xott, glossodinja, ulċeri fil-halq, uġiġh orali, stomatite u ulċeri fl-ilsien.

^t Tinkludi: eruzzjoni mill-medicina, papuli, makuli, raxx, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx pustulari u urtikarja.

^u Tinkludi: dermatite u dermatite akneiformi.

^v Tinkludi: eritema u eritema nodosum.

^w Tinkludi: newtropsenja, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili u tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm*.

^x Tinkludi: tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits* u tromboċitopenija.

^y Tinkludi: żieda tal-bilirubina fid-demmm u iperbilirubinemija.

* Jirrappreżentaw l-inċidenza tas-sejbiet tal-laboratorju, mhux ta' avvenimenti avversi

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Mard tal-pulmun interstizjali (ILD, Interstitial lung disease)

Fi studji kliniċi (N = 545), ILD giet irrappurtata f' 16-il individwu (2.9%) ittrattati b' Aumsega 110 mg. Kien hemm rapport ta' każ fatali wieħed ta' ILD. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ILD kien ta' 124 jum (firxa: jumejn – 932 jum). Iż-żmien medjan sar-riżoluzzjoni tal-ILD kien ta' 41 jum (firxa: 14-il jum – 702 ijiem). Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Insufficjenza kardijaka

Fi studji kliniċi (N = 545), insufficjenza kardijaka giet irrappurtata f'4 individwi (0.7%). Żewġ individwi (0.4%) irrappurtaw insufficjenza kardijaka ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan sal-bidu ta' insufficjenza kardijaka ta' kwalunkwe Grad kien ta' 249 jum (firxa: 84 jum – 381 jum), u ż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 35 jum (firxa: 22 jum – 160 jum). Individwu wiehed b'insufficjenza kardijaka miet minhabba edema pulmonari u emorraġija gastrointestinali ta' fuq. Erba' individwi (0.7%) kellhom tnaqqis fl-LVEF ta' $\geq 10\%$ għal valur assolut ta' $< 50\%$. Dsatax-il individwu (3.5%) kellhom tnaqqis fl-LVEF ta' $\geq 15\%$ iżda l-LVEF assoluta baqgħet $\geq 50\%$ f'dawn l-individwi. Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Titwil tal-QTc

Fi studji kliniċi (N = 545), għe rrapportat titwil tal-QT f'51 individwu (9.4%) ttrattati b'Aumsega 110 mg. F'4 individwi (0.7%) l-avvenimenti kienu ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan sal-bidu tat-titwil tal-QT ta' kwalunkwe Grad kien ta' 22 jum (firxa: jum – 839 jum) u ż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 100 jum (firxa: jum – 1 068 jum). Seba' individwi (1.3%) kellhom avvenimenti sintomatiċi, li 4 (0.7%) minnhom kienu ta' Grad ≥ 3 . L-avvenimenti sintomatiċi rrapportati kienu arrest kardijaku, arrest kardjorespiratorju, mewt kardijaka f'daqqa, sinkope (n = 2) u aritmija ventrikulari (n = 2). Iż-żmien medjan sal-bidu tas-sinkope u l-aritmija ventrikulari kien ta' 204 ijiem u 252 jum, rispettivament. Żewġ individwi b'titwil tal-QT mietu: wiehed minhabba mewt kardijaka f'daqqa u wiehed minhabba arrest kardjorespiratorju. 5 individwi (0.9%) kellhom intervall massimu assolut tal-QTcF > 500 msek u 23 individwu (4.2%) kellhom bidla massima fil-QTcF mil-linja bażi ta' > 60 msek. Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Dijarea

Fi studji kliniċi (N = 545), giet irrappurtata dijarea fi 72 individwu (13.2%) ttrattati b'Aumsega 110 mg. F'4 individwi (0.7%) l-avvenimenti kienu ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan sal-bidu tad-dijarea ta' kwalunkwe Grad kien ta' 27 jum (firxa: jum – 1 046 jum) u ż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 13-il jum (firxa: jum – 846 jum). Tliet individwi (0.6%) esperjenzaw SAEs ta' dijarea. Individwu wiehed irrapporta żbilanċ fil-potassium. Sitt individwi rrapportaw ipokalemija ta' Grad 3. Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjoni 4.2.

Żieda tal-creatinine phosphokinase (CPK) fid-demm u rabdomijolizi

Fi studji kliniċi (N = 545), giet irrappurtata żieda ta' CPK fid-demm f'173 individwu (31.7%) ttrattati b'Aumsega 110 mg. F'41 individwu (7.5%) l-avvenimenti kienu ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan sal-bidu taż-żieda ta' CPK fid-demm ta' kwalunkwe Grad kien ta' 64 jum (firxa: jum – 926 jum) u ż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 215-il jum (firxa: 4 ijiem – 1 156 jum). Iż-żieda ta' CPK fid-demm wasslet għat-twaqqif tat-trattament f'individwu wiehed (0.2%). Avvenimenti ta' żieda ta' CPK fid-demm kienu kkunsidrati bħala rabdomijolizi jekk kienu ta' Grad 3 b'sintomi relatati mal-muskoli jew ta' Grad 4 b'sintomi relatati mal-muskoli jew mingħajrhom. B'kollox, 14-il individwu (2.6%) ittrattati b'Aumsega 110 mg kienu kkunsidrati li esperjenzaw rabdomijolizi. Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Disfunzjoni tal-fwied

Fi studji kliniċi (N = 545), giet irrappurtata disfunzjoni tal-fwied f'204 individwi (37.4%) ttrattati b'Aumsega 110 mg. F'20 individwu (3.7%) l-avvenimenti kienu ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan sal-bidu tad-disfunzjoni tal-fwied ta' kwalunkwe Grad kien ta' 44 jum (firxa: jum – 841 jum) u ż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 62 jum (firxa: jumejn – 1 036 jum). Żidiet fl-AST u l-ALT ġew irrappurtati f'118 (21.7%) u 110 (20.2%) individwi, rispettivament. Tlettax-il individwu (2.4%) irrappurtaw żieda fl-AST ta' Grad ≥ 3 u 5 individwi (0.9%) irrappurtaw żieda fl-ALT ta' Grad ≥ 3 . Individwu wiehed (0.2%) irrapporta hsara fil-fwied ikkaġunata mill-medicina ta' Grad ≥ 3 bi żmien sal-bidu ta' 8 ijiem u żmien għar-riżoluzzjoni ta' 6 ijiem. Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Tromboemboliżmu venuż (VTE, Venous thromboembolism)

Fi studji kliniċi (N = 545), għe rrapportat VTE (li jinkludi trombozi tal-vini fil-fond, emboliżmu pulmonari u trombozi tal-vini tar-riglejn) f'39 individwu (7.2%) ttrattati b'Aumsega 110 mg. Fi 17-il individwu (3.1%) l-avvenimenti kienu ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan sal-bidu ta' VTE ta'

kwalunkwe Grad kien ta' 229 jum (firxa: 8 ijiem – 1 087 jum) u ż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 142 jum (firxa: 7 ijiem – 830 jum). Emboliżmu pulmonari għe rrapportat minn 21 individwu (3.9%), bi 15 (2.8%) mill-avvenimenti li kienu ta' Grad ≥ 3 . Trombożi tal-vini tar-riglejn għet irrappurtata minn 16-il individwu (2.9%), bi 2 (0.4%) mill-avvenimenti li kienu ta' Grad ≥ 3 . Trombożi tal-vini fil-fond għet irrappurtata minn 9 individwi (1.7%), b'wieħed (0.2%) mill-avvenimenti li kien ta' Grad ≥ 3 . Barra minn hekk, għew irrappurtati rispettivament infart ċerebrali u trombożi ċerebrali f' 4 (0.7%) individwi u individwu wieħed (0.2%), bi 3 (0.6%) mill-avvenimenti li kienu ta' Grad ≥ 3 . Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi, irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza fil-bniedem ta' doża eċċessiva aċċidentali b'Aumseqa hija limitata. L-ogħla doża studjata kienet ta' 260 mg darba kuljum. It-tossicità potenzjali ta' Aumseqa f'doži ta' 260 mg u ogħla mhijiex magħrufa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'doża ta' 260 mg kienu l-aktar dardir u anemija.

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Aumseqa. Fil-każ ta' doża eċċessiva jew suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, it-trattament b'Aumseqa għandu jitwaqqaf, u għandu jingħata trattament sintomatiku kif klinikament meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-protein kinase, Kodiċi ATC: L01EB11.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Aumolertinib huwa inibitur tat-tyrosine kinase (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) b'piż molekulari baxx, irriversibbli tal-EGFR b'attività inibitorja kontra mutazzjonijiet sensitizzanti tal-EGFR TKI (thassir tal-eżonu 19 tal-EGFR [Ex19Del] u tal-EGFR L858R, rispettivament) u mutazzjoni ta' reżistenza tal-EGFR TKI (EGFR T790M). Il-metabolit attiv ewlieni ta' aumolertinib, HAS-719, wera profil ta' attività simili għal dak ta' aumolertinib.

Effetti farmakodinamiċi

Attività kontra l-proliferazzjoni

Studji *in vitro* wrew li aumolertinib inibixxa b'mod qawwi l-proliferazzjoni ta' linji ta' ċelluli tal-kanċer bil-mutazzjoni tal-EGFR T790M li jinkludu NCI-H1975 (T790M/L858R) u PC9-GR (T790M/Del19), b'IC₅₀s ta' 3.3nM u 2.7nM, rispettivament. Aumolertinib inibixxa wkoll b'mod qawwi l-proliferazzjoni ta' linji ta' ċelluli tal-kanċer b'mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR li jinkludu HCC827 (EGFR Del19) u PC9 (EGFR Del19), b'IC₅₀s ta' 3.3nM u 4.1nM, rispettivament. Aumolertinib inibixxa biss b'mod dgħajef il-proliferazzjoni tal-linja taċ-ċelluli tal-kanċer tal-EGFR mingħajr mutazzjonijiet A431, b'IC₅₀ ta' 596.6nM.

In vivo, aumolertinib wassal għal tiċkin tat-tumuri f'mudelli ta' ksenotrapjant mutanti li jattivaw l-EGFR T790M/L858R u l-EGFR fil-ġrieden. B'kuntrast ma' dan, aumolertinib wera inibizzjoni minima tat-tkabbir tat-tumuri fil-mudell tal-ksenotrapjant A431 bl-EGFR mingħajr mutazzjonijiet.

Effetti fuq it-tul tal-intervall QTc

Il-potenzjal ta' titwil tal-intervall QTc ta' Aumsega ġie evalwat f'49 individwu li rċewew Aumsega. Ingabru ECGs serjali fil-linja bażi u wara doża waħda u fi stat fiss biex jiġi evalwat l-effett ta' Aumsega fuq l-intervall QTc. Analizi tal-konċentrazzjoni-QT bassret titwil tal-intervall QTc b'110 mg ta' 9.06 msek b'limitu ta' fuq ta' 11.01 msek (intervall ta' kunfidenza [CI, *confidence interval*] ta' 90%).

Effikaċja klinika u sigurtà

Individwi b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku pożittiv għal mutazzjoni tal-EGFR li ma ġewx ittrattati qabel fl-istudju tal-fażi 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Aumsega għat-trattament ta' individwi b'NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku li għandhom mutazzjonijiet sensitizzanti tal-EGFR TKI, li ma kinux irċewew trattament sistemiku, ġew evalwati fi studju kliniku tal-fażi 3, fejn il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv u b'aktar minn ċentru wieħed (AENEAS) fiċ-Ċina. Il-kampjuni tat-tessut tat-tumur jew il-kampjuni tad-demmi kienu meħtieġa li jkollhom waħda miż-żewġ mutazzjonijiet komuni tal-EGFR magħrufa li huma assoċjati mas-sensittività tal-EGFR TKI (Ex19Del u/jew L858R).

Għadd totali ta' 429 individwu ntgħażlu b'mod każwali 1:1 biex jirċievu Aumsega (110 mg darba kuljum, n = 214) jew gefitinib (250 mg darba kuljum, n = 215). Kull ċiklu ta' trattament kien ta' 21 jum mingħajr ebda intervall bejn iċ-ċikli (jiġifieri, dożaġġ kontinwu). L-għażla każwali tal-parteciċipanti ġiet stratifikata skont il-mutazzjonijiet tal-EGFR (Ex19Del jew L858R) u l-preżenza ta' status ta' metastasi fil-moħħ fil-linja bażi (iva jew le). L-individwi komplew bit-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, riskju inaċċettabbli għas-saħħa tal-pazjent jew irtirar volontarju. Għal pazjenti li kienu qed jirċievu gefitinib, kien permess il-qlib wara l-progressjoni tal-marda għal Aumsega open-label, sakemm il-kampjuni tat-tumur irriżultaw pożittivi għall-mutazzjoni T790M.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) kif evalwat mill-investigatur. Il-punti finali sekondarji kienu jinkludu r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) u t-tul tar-rispons (DoR, *duration of response*).

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fl-istudju AENEAS għall-popolazzjoni ġenerali kienu: età medjana (59.3 snin), ≥ 65 sena (31.5%), nisa (62.7%), persuna tpejjep (qatt) (69.9%), Asjatika (100%), stadju tat-tumur IIIB (6.8%), stadju tat-tumur IV (93.2%), tip ta' tumor: adenokarċinoma (98.1%), Status tal-Prestazzjoni (PS, *Performance Status*) tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 1 (74.8%), metastasi fis-CNS (26.8%). Mill-pazjenti rreġistrati, 65.5% kellhom il-mutazzjoni Ex19DEL u 34.5% kellhom il-mutazzjoni L858R. B'mod ġenerali, id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament.

Fl-analizi primarja (bid-data miġbura [DCO, *data cut-off*] sal-15 ta' Jannar 2021), Aumsega wera titjib statistikament u klinikament sinifikanti fil-PFS evalwata mill-investigatur meta mqabbel ma' gefitinib fl-analizi primarja (medjan ta' 19.1 xhur u 9.7 xhur, rispettivament, proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) = 0.46, CI ta' 95%: 0.36, 0.59; p < 0.0001). Fiż-żmien tal-analizi primarja, it-tul medjan tas-segwitu kien ta' 20.5 xhur fil-grupp ta' Aumsega u 20.7 xhur fil-grupp ta' gefitinib.

Twettqet analizi aġġornata bid-data miġbura sas-6 ta' Awwissu 2021, li kienet konsistenti mal-analizi primarja. Iż-żmien medjan tas-segwitu kien ta' 26.2 xhur fil-grupp ta' aumolertinib u 26.3 xhur fil-grupp ta' gefitinib.

It-Tabella 3 tippreżenta data aġġornata għall-PFS, l-ORR u d-DoR evalwati mill-investigatur.

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju AENEAS skont l-evalwazzjoni tal-investigatur

Parametru tal-effikaċja	Aumsega	Gefitinib
Sopravivenza minghajn progressjoni		
Numru ta' individwi b'avvenimenti (%)	124 (57.9)	171 (79.5)
PFS medjana f'xhur (CI ta' 95%)	19.8 (17.7, 23.4)	9.7 (8.3, 12.5)
HR (CI ta' 95%) ^[1]	0.45 (0.35, 0.57)	
Rata ta' rispons oggettiv [‡]		
ORR, % (CI ta' 95%)	74.8 (68.4, 80.4)	72.1 (65.6, 78.0)
Rispons sħiħ (%)	1 (0.5)	1 (0.5)
Rispons parzjali (%)	159 (74.3)	154 (71.6)
Tul tar-rispons [‡]		
DoR medjan f'xhur (CI ta' 95%)	19.2 (15.5, 22.1)	8.3 (6.9, 11.1)

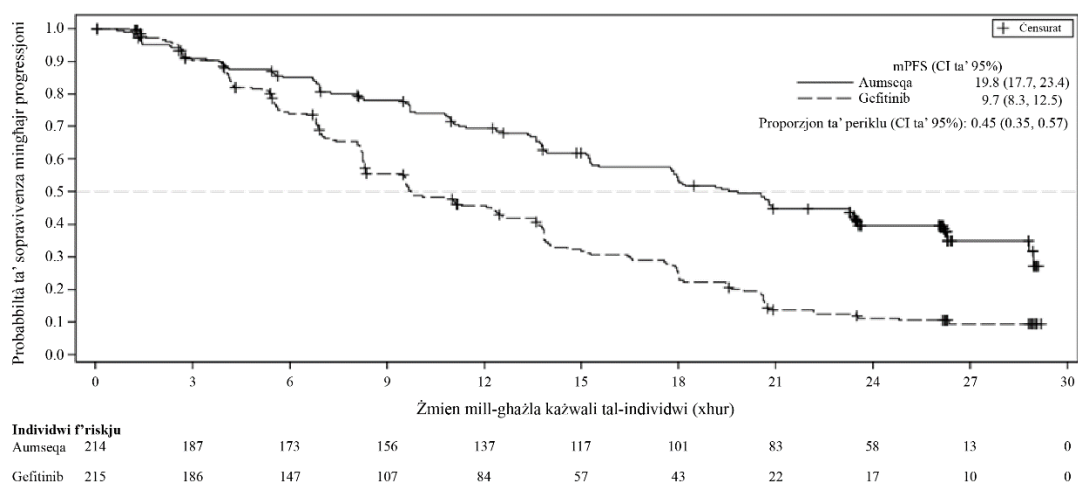
Nota: [1] Mudell stratifikat tal-periklu proporzjonali ta' Cox.

CI: *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza), HR: *hazard ratio* (proporzjon ta' periklu), NA: *not applicable/available* (mhux applikabbli/disponibbli)

[‡] Id-data għall-ORR u d-DOR hija bbażata fuq rispons mhux ikkonfermat.

Figura 1 tippreżenta plott Kaplan-Meier tal-PFS evalwata mill-investigatur fl-istudju AENEAS.

Figura 1. Stimi Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajn progressjoni (PFS) evalwata mill-investigatur fl-istudju AENEAS^{*§}



^{*}Sett ta' analiżi sħiħ (FAS, *full analysis set*)

[§]. L-aħħar jum li fih ingabret id-data (DCO, *data cut-off*) huwa s-6 ta' Awwissu 2021

F'analizi sussegwenti bid-data miġbura sat-30 ta' Settembru 2022, total ta' 109 individwi (50.9%) fil-fergħa ta' trattament b'aumolertinib u 126 individwi (58.6%) fil-fergħa ta' trattament b'gefitinib kienu mietu. L-OS medjana fid-data aġġornata sa meta ngabret id-data kienet ta' 39.16 xhur fil-fergħa ta' aumolertinib u 31.15 xhur fil-fergħa ta' gefitinib.

Analiżi tas-CNS (post-hoc)

Minn 429 individwi, 106 individwi (51 fil-fergħa ta' Aumsega u 55 fil-fergħa ta' gefitinib) kellhom metastasi fil-moħħ fil-linja bażi identifikata u kkonfermata permezz ta' IRC. F'dan il-grupp ta' individwi, esklużi 7 individwi li rċevew RT fi żmien 3 xhur minn meta bdew it-trattament tal-istudju, l-ORR kienet ta' 60.4% (CI ta' 95%: 45.3, 74.2) għal Aumsega kontra 47.1% (CI ta' 95%: 32.9, 61.5) għal gefitinib.

Individwi b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku pożittiv għal mutazzjoni tal-EGFR li kienu ttrattati qabel fl-istudju tal-fażi 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

L-istudju HS-10296-12-01 (APOLLO), studju open-label, b'fergħa waħda, tal-Parti 3 (estensjoni tad-doża), evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' Aumseqa fid-doża rakkomandata ta' 110 mg darba kuljum f'individwi pożittivi għall-mutazzjoni T790M. L-individwi kienu meħtieġa jkunu pożittivi għall-mutazzjoni T790M permezz ta' testijiet tal-laboratorju ċentrali¹ bl-użu ta' kampjun ta' bijopsija meħud wara l-progressjoni tal-marda wara l-aktar trattament reċenti b'EGFR TKI. Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien ORR kif evalwata mill-ICR.

Individwi (n = 244) ta' bejn 27 u 87 sena (medjan ta' 61.0 snin b'37.3% tal-individwi ≥ 65 sena) irċewew Aumseqa darba kuljum. Minn dawn, 142 (58.2%) kienu nisa u 102 (41.8%) kienu rġiel; 178 (73.0%) qatt ma kienu pejpu; 4 kienu jpejpu b'mod attiv (1.6%) u 62 (25.4%) kienu waqfu jpejpu. It-tumuri tal-individwi kollha kellhom il-mutazzjoni T790M, inkluż il-155 individwu (63.5%) bi tħassir tal-eżon 19, 85 individwu (34.8%) b'mutazzjoni L858R u 4 individwi (1.6%) b'mutazzjonijiet oħra tal-EGFR. Hamsa u tmenin individwu (34.8%) kellhom punteġġ tal-PS tal-ECOG ta' 0 u 159 (65.2%) kellhom punteġġ ta' 1. Disgħin individwu (36.9%) kellhom metastasi fil-moħħ.

L-ORR evalwata mill-IRC kienet ta' 65.6% (CI ta' 95%: 59.2, 71.5) għall-analiżi primarja. B'31 xahar addizzjonali ta' segwitu fit-tul wara l-analiżi primarja, l-ORR evalwata mill-IRC kienet ta' 68.9% (CI ta' 95%: 62.6, 74.6). Analizijiet fit-tul irrappurtaw DoR medjan ta' 15.1 xhur (CI ta' 95%: 12.9, 16.6) għal kull IRC.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Aumseqa f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali, aumolertinib ġie assorbit malajr u l-konċentrazzjoni massima medjana tiegħu fil-plażma seħhet 4 sa 6 sigħat wara dożaġġ wiehied jew multiplu. L-ogħla konċentrazzjonijiet medjani fil-plażma tal-metabolit attiv primarju tiegħu HAS-719 kienu osservati 4 sa 6 sigħat wara d-doża wara dożaġġ multiplu. L-(AUC) u s-C_{max} tal-esponimenti għal aumolertinib u HAS-719 żdiedu b'mod kemxejn inqas minn proporzjonali fil-medda tad-doża ta' 55 sa 220 mg. Il-konċentrazzjonijiet ta' aumolertinib fi stat fiss intlaħqu fi 8 ijiem b'akkumulazzjoni ta' madwar 1.8 darbiet fl-AUC wara ġhoti ta' darba kuljum. Il-konċentrazzjonijiet ta' HAS-719 fi stat fiss intlaħqu fi 15-il jum, b'akkumulazzjoni ta' madwar 4.6 darbiet fl-AUC wara dożaġġ ta' aumolertinib ta' darba kuljum.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' doži multipli ta' aumolertinib u HAS-719 huma pprovduti fit-Tabella 5.

¹ Intuża t-Test tal-Mutazzjonijiet tal-EGFR v2 cobas® biex jigu identifikati l-mutazzjonijiet fl-eżoni 18, 19, 20 u 21 tal-ġene tal-EGFR fil-kampjuni tat-tessut u tal-plażma. Intuża t-test tar-reazzjoni tal-katina tal-polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) f'ħin reali bħala dijanjostika ta' akkumpanjament biex jgħin fl-għażla tal-individwi b'NSCLC għat-trattament b'inibituri tat-tyrosine kinase tal-EGFR.

Tabella 5. Il-parametri farmakokinetiċi ta' doži multipli ta' aumolertinib u HAS-719 wara għoti orali ta' aumolertinib 110 mg f'adulti b'NSCLC

Parametru*	Aumolertinib Medja (% CV) (N = 237)	HAS-719 Medja (% 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)

* Ibbażat fuq analiżi mhux kompartmentali mill-parti 3, il-parti ta' estensjoni tad-doża, tal-istudju tal-fażi 1/2
AUC_{tau} = *area under the plasma concentration-time curve* (l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin fil-plażma) mill-hin zero sal-aħħar tal-intervall tad-dożaġġ, C_{max} = *maximum concentration* (konċentrazzjoni massima), C_{min} = *lowest concentration* (l-iktar konċentrazzjoni baxxa), CV = *coefficient of variation* (koeffiċjent ta' varjazzjoni)

Effetti tal-ikel

Abbażi ta' studju farmakokinetiku kliniku, l-ikel ma jbidilx il-bijodisponibbiltà ta' aumolertinib sa punt klinikament sinifikanti (l-AUC żdiedet b'20% [CI ta' 90%: 10, 30] mingħajr ebda bidla fis-C_{max}).

Distribuzzjoni

Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' aumolertinib f'individwi b'NSCLC fi stat fiss kien ta' 875 L. L-irbit mal-proteini fil-plażma *in vitro* ta' aumolertinib u HAS-719 huwa għoli ($\geq 99.5\%$). *In vitro* intwera li aumolertinib jintrabat kemm mal-albumina kif ukoll mal- α -acidic glycoprotein mingħajr ebda dipendenza fuq il-konċentrazzjoni f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Il-proporzjon ta' demm/plażma ta' aumolertinib fil-bniedem kien ta' < 1 , li jindika tqassim limitat f'ċelluli ħomor tad-demm.

Bijotrasformazzjoni

Aumolertinib huwa primarjament metabolizzat mill-isoenzima CYP3A4 taċ-ċitokromu P450, b'kontribuzzjonijiet iżgħar minn CYP3A5, CYP1A2 u CYP2A6. HAS-719 huwa metabolit ewlieni attiv fiċ-ċirkolazzjoni li jiġi ffurmat permezz ta' N-demetilazzjoni.

Eliminazzjoni

Wara għoti orali wiehed ta' doża ta' 110 mg ta' aumolertinib fil-bnedmin, madwar 85% tad-doża mogħtija giet eliminata fl-ippurgar bħala aumolertinib u l-metaboliti tiegħu, filwaqt li madwar 5% tad-doża giet eliminata fl-awrina. Il-half-lives terminali medji ta' aumolertinib u HAS-719 kienu ta' madwar 31 u 55 siegħa, rispettivament.

Informazzjoni oħra dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra (DDI, drug-drug interactions)

Interazzjonijiet ma' proteini tat-trasport

Studji *in vitro* wrew li aumolertinib mhuwiex substrat ta' OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 u MATE2-K.

Abbażi ta' studji *in vitro*, aumolertinib ma kienx inibitur ta' OATP1B3, OAT3, MATE2-K jew il-pompa tal-esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP, *bile salt export pump*). Aumolertinib huwa inibitur dgħajef tal-polypeptide li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP)1B1 (*organic anion transporting polypeptide*), it-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT)1 (*organic anion transporter*) u OCT2 *in vitro*. B'konsiderazzjoni tas-C_{max} għal aumolertinib wara doża ta' 110 mg darba kuljum, l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bejn aumolertinib u substrati ta' OATP1B1, OAT1 u OCT2 mhumiex mistennija li jkunu klinikament rilevanti.

Abbażi ta' studji *in vitro*, aumolertinib huwa substrat ta' P-gp u l-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP).

Abbażi ta' studji *in vitro*, aumolertinib huwa inibitur ta' BCRP, madankollu, l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ta' bejn aumolertinib u substrati ta' BCRP mhumiex mistennija li jkunu klinikament rilevanti abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika bbażata fuq il-fiżjoloġija (PBPK, *physiologically based pharmacokinetic*).

Interazzjonijiet ma' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċini

Abbażi ta' studji *in vitro*, aumolertinib ma inibixxiex l-enzimi ewlenin taċ-ċitokromu P450 tal-bniedem (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 [2 substrati]).

In vitro, aumolertinib induċa l-espressjoni ta' CYP1A2, madankollu dan l-effett mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti. *In vitro*, aumolertinib induċa l-espressjoni ta' CYP3A4 u kien inibitur dipendenti fuq il-hin ta' CYP3A. Aumolertinib naqqas l-esponiment għal midazolam (substrat sensitiv ta' CYP3A) b'madwar 27% fi studju kliniku, u għalhekk huwa kkunsidrat bħala induttur dgħajjef ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Instab li Aumolertinib huwa inibitur ta' UGT1A1 u UGT2B7 *in vitro*. B'konsiderazzjoni tal-konċentrazzjonijiet C_{max} fi stat fiss wara doża ta' 110 mg kuljum, dan x'aktarx li mhuwiex klinikament rilevanti. Interazzjonijiet intestinali ma jistgħux jiġu esklużi, madankollu, l-impatt kliniku mhux magħruf.

Popolazzjoni speċjali

Età, sess, piż tal-ġisem u etniċità

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet identifikat l-ebda relazzjoni klinikament sinifikanti bejn l-esponiment fi stat fiss (AUC_{ss}) u l-età tal-pazjent (firxa: 27 sa 89 sena), is-sess (60% nisa), l-etniċità u l-piż tal-ġisem (firxa: 37 sa 106 kg).

Il-maġġoranza tal-voluntiera u l-individwi f'saħħithom fl-istudji s'issa kienu ta' sfond etniku Ċiniż Han. Madankollu, id-*data* minn studju komparattiv tal-farmakokinetika ta' doża waħda f'voluntiera f'saħħithom ma sabet l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' aumolertinib bejn individwi Ċiniżi u individwi mhux Ċiniżi (li kienu jinkludu individwi Kawkasi, Suwed/Afro-Amerikani u Ispaniċi/Latini). Studju addizzjonali tal-farmakokinetika fi stat fiss f'individwu Ewropew b'NSCLC ma sab l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' aumolertinib u l-metabolit tiegħu HAS-719 bejn individwi Ċiniżi u individwi mhux Ċiniżi (Kawkasi).

Indeboliment tal-fwied

Il-metabolizmu fil-fwied huwa r-rotta prinċipali tat-tneħħija ta' aumolertinib, u CYP3A4 hija l-enzima ewlenija li tikkatalizza l-bijotrasformazzjoni ta' aumolertinib. Fi studji kliniċi, is- C_{max} u l-AUC tnaqqsu b'sa 54% u 31% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u b'madwar 64% u 50% f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever, rispettivament, meta mqabbla ma' kontrolli f'saħħithom. Madankollu, ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment għal aumolertinib mhux marbut f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A), moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi Ċ).

Abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, ma gie identifikat l-ebda effett tal-funzjoni tal-fwied (kif evalwat mill-markaturi tal-funzjoni tal-fwied AST, ALT, albumina, bilirubina totali u mill-kategorija ta' indeboliment tal-fwied tal-Grupp ta' Hídma dwar id-Disfunzjoni tal-Organi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI-ODWG, *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*]) fuq l-esponiment għal aumolertinib.

Indeboliment tal-kliewi

Id-*data* mill-istudji kliniċi tindika li t-tneħħija mill-kliewi ta' aumolertinib hija negligibbli. Bħala konsegwenza, mhux mistenni li l-farmakokinetika ta' aumolertinib tinbidel minn funzjoni mnaqqsa tal-kliewi.

F'analizi tal-PK tal-popolazzjoni, l-esponimenti għal aumolertinib u HAS--719 kienu simili f'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif ($60 \leq CL_{cr} < 90$ mL/min), individwi b'indeboliment tal-

kliewi moderat ($30 \leq \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$) u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$). Aumolertinib ma ġiex evalwat f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet ewlenin osservati fi studji dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-firien u/jew fil-klieb kienu jinkludu effetti fil-ġilda, fil-passaġġ gastrointestinali, fil-ħalq, fl-għajnejn, fil-glandola mammarja maskili, fil-fwied u fil-pulmun, li kienu konsistenti mal-farmakoloġija tal-inibizzjoni tal-EGFR. Is-sejbiet osservati ma pprovdew l-ebda marġni ta' sigurtà relatat ma' esponiment klinikament rilevanti. It-tossiċitajiet fl-organi fil-mira f'doži tollerati ġeneralment irkupraw kompletament jew parzjalment matul jew fi tmiem il-faži ta' rkupru tat-tossiċità kronika.

Taghrif mhux kliniku jindika li aumolertinib u l-metabolit tiegħu (HAS-719) jinibixxu l-kanal h-ERG, u ma jistgħux jiġu esklużi effetti li jtawwlu l-QTc (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'aumolertinib. Ir-rizultati ta' studji *in vitro* wrew li aumolertinib mhux mistenni li jkun fototossiku.

Tossiċità għas-sistema riproduttiva

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien fejn id-dożaġġ inbeda qabel l-impjantazzjoni, ġie osservat tnaqqis fin-numru medju ta' corpora lutea, siti ta' impjantazzjoni u feti hajjin b'100 mg/kg flimkien ma' zieda fit-telf wara l-impjantazzjoni. Ma ġiet osservata l-ebda bidla relatata mat-trattament fil-parametri tal-isperma. B'konsiderazzjoni wkoll ta' xi *data* ppubblikata li tirrapporta fertilità mnaqqsa fil-ġrieden li m'għandhomx espressjoni ta' Egfr, jista' jkun li l-fertilità tan-nisa tiġi indebolita bit-trattament b'aumolertinib. Il-livelli ta' esponiment bid-doża ta' 30 mg/kg li ntwerew li m'għandhomx effetti fuq il-fertilità tal-firien huma komparabbli ma' daww milhuqa f'pazjenti bid-doża massima rakkomandata.

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett relatat ma' aumolertinib fuq l-iżvilupp embrijofetali f'doži sa 100 mg/kg (li jikkorrispondu għal 3.4 darbiet l-esponiment kliniku fid-doża massima rakkomandata għall-bniedem).

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-fniek, l-annimali rċevew doži li jvarjaw minn 5 sa 30 mg/kg u li jikkorrispondu għal livelli ta' esponiment taħt (0.1 sa 0.6 darbiet) daww milhuqa f'pazjenti bid-doża massima rakkomandata. Tossiċità għall-omm ġiet osservata fil-livelli kollha tad-doża. B'mod partikolari, ġew osservati mewt tal-omm u abort spontanju b' $\geq 15 \text{ mg/kg}$ u seħħ twelid prematur b' 30 mg/kg . Letalità tal-fetu ġiet osservata fil-livelli ta' doża kollha, bi tnaqqis fin-numru ta' feti hajjin b'doża ta' 30 mg/kg. Eżaminazzjoni tal-feti wriet effetti relatati mat-trattament fuq l-iżvilupp tal-isternu tal-fetu (rata mnaqqsa ta' ossifikazzjoni fid-doži kollha u numru mnaqqas ta' sternebri b' $\geq 15 \text{ mg/kg}$), kif ukoll zieda f'anormalità tal-arborizzazzjoni tal-arterji (fid-doži kollha).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Sodium starch glycolate (tip a)
Lactose
Sodium stearyl fumarate (E485)
Magnesium stearate (E572)

Rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high density polyethylene*) b'għeluq tal-aluminju ssiġillat b'induzzjoni tas-shana li ma jistax jinfetħ mit-tfal, kontenitur b'dessikant tas-silica gel ġewwa u għatu abjad tal-polypropylene (PP).

Kull flixkun fih 60 pillola miksija b'rita.

Kull kartuna fiha flixkun wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Loerrach

Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2006/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott
Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aumseqa 55 mg pilloli miksija b'rita
aumolertinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha aumolertinib mesilate ekwivalenti għal 55 mg aumolertinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblaż id-dessikant u tneħħihx mill-flixkun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2006/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

aumsega 55 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aumseqa 55 mg pilloli miksija b'rita
aumolertinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha aumolertinib mesilate ekwivalenti għal 55 mg aumolertinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2006/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Aumsega 55 mg pilloli miksija b'rita aumolertinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Aumsega u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aumsega
3. Kif għandek tiehu Aumsega
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Aumsega
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Aumsega u għalxiex jintuża

Aumsega fih is-sustanza attiva aumolertinib, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha inibituri tal-protein kinase li jintużaw għat-trattament tal-kanċer. Aumsega jintuża biex jitratta adulti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċelluli żgħar li għandhom ċerti bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġene li jikkodifika għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali, (EGFR, *epidermal growth factor receptor*).

Aumsega jintuża jekk il-kanċer tiegħek ikun lokalment avanzat jew ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem. Dan jista' jintuża:

- bħala l-ewwel mediċina li tirċievi għall-kanċer tiegħek meta l-kanċer tiegħek ikollu mutazzjonijiet imsejha mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR, jew
- jekk diġà ġejt ittrattat għall-kanċer tiegħek b'mediċini inibituri tal-protein kinase oħra, u l-kanċer tiegħek huwa pożittiv għall-mutazzjoni EGFR T790M.

Kif jahdem Aumsega

Fic-ċelluli tal-kanċer tal-pulmun, il-proteina tal-EGFR hafna drabi tkun attiva żzejjed minhabba mutazzjonijiet tal-ġeni, u tikkawża tkabbir bla kontroll taċ-ċelluli tal-kanċer. Aumsega jahdem billi jimblokka l-EGFR meta jkun fih mutazzjonijiet speċifiċi. Dan jista' jgħin biex inaqqas jew iwaqqaf il-kanċer tal-pulmun tiegħek milli jikber. Jista' jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tat-tumur.

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar kif taħdem din il-mediċina jew għaliex din il-mediċina għet preskritta lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Aumseqa

Tihux Aumseqa

- jekk inti allergiku għal aumolertinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek jew qatt kellek:
 - o disturb fir-ritmu tal-qalb, bħal taħbit tal-qalb mgħagħgel b'mod mhux normali jew irregolari jew kundizzjoni msejha titwil tal-QT;
 - o membri tal-familja relatati bid-demm li kellhom ritmu tal-qalb mgħagħgel b'mod anormali jew irregolari jew li mietu f'daqqa minn problemi tal-qalb.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Aumseqa jekk:

- kellek infjammazzjoni tal-pulmun tiegħek;
- kellek problemi tal-qalb jew pressjoni tad-demm għolja – it-tabib tiegħek se jibqa' jsewwik mill-qrib;
- kellek embolu tad-demm f'vina jew arterja tad-demm;
- għandek storja ta' mard tal-kliewi jew tal-fwied – it-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet biex ikejjel kif jaħdmu l-kliewi u l-fwied tiegħek u jista' jkompli jimmonitorjahom waqt it-trattament.

Jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih waqt li qed tiehu din il-medicina jekk:

- ikollok diffikultà f'daqqa waħda biex tiehu n-nifs flimkien ma' soġħla jew deni;
- għandek taħbit tal-qalb mgħagħgel jew irregolari, sturdament, thoss li se jagħtik hass ħazin, skumdità fis-sider, qtugħ ta' nifs jew iħossok ħazin;
- għandek dijarea severa jew rimettar;
- għandek uġiġ, sensittività jew dgħufija fil-muskoli mhux spjegata, diffikultà biex iċċaqlaq idejk jew saqajk, awrina skura ta' lewn it-te jew tnaqqis fl-ammont ta' awrina li tgħaddi. Dawn jistgħu jkunu sinjali li l-muskoli tiegħek qed jinfjammaw hafna.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Aumseqa lil tfal jew adolexxenti peress li mhux magħruf jekk Aumseqa huwiex sigur u effettiv f'nies taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Aumseqa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini erbali u mediċini miksuba mingħajr riċetta. Dan għaliex Aumseqa jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Aumseqa.

Aumseqa jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-mediċini li ġejjin u/jew iżid l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jew dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw l-effetti sekondarji ta' Aumseqa. Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar il-mediċini li qed tiehu, b'mod partikolari:

- verapamil – użat għal pressjoni għolja tad-demm u biex jikkontrolla l-uġiġ fis-sider
- posaconazole, itraconazole, voriconazole, ketoconazole, fluconazole – użati biex jittrattaw infezzjoni fungali
- ritonavir, cobicistat, nelfinavir, lopinavir – użati biex jittrattaw infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV, *human immunodeficiency virus*)/l-AIDS
- clarithromycin – użat biex jittratta infezzjoni batterika
- dabigatran – użat biex jipprevjeni l-emboli tad-demm.
- fexofenadine – użat biex jittratta sintomi ta' allergija
- digoxin – użat għal taħbit irregolari tal-qalb jew problemi oħra tal-qalb

- colchicine – użat biex itaffi s-sintomi tal-gotta
- nefazodone – użat biex jitratta d-dipressjoni.
- metformin – użat biex jitratta d-dijabete tat-tip 2

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb Aumseqa. Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek dwar il-mediċini li qed tieħu:

- phenytoin sodium, carbamazepine, phenobarbital – użati għall-aċċessjonijiet.
- rifampicin, rifabutin – użati għat-tuberkulożi u biex jitrattaw il-meningite batterika.
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina erbali użata għad-dipressjoni.
- bosentan – użat għal pressjoni għolja tad-demem fil-pulmun.
- mitotane – użat biex jitratta l-marda ta' Cushing
- efavirenz – użat biex jitratta infezzjonijiet tal-HIV/l-AIDS.

Jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Aumseqa.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-għażliet ta' trattament xierqa.

Aumseqa ma' ikel u x-xorb

Għandek tevita li tixrob meraq tal-grapefruit waqt li qed tieħu Aumseqa, għax jista' jżid l-effetti sekondarji.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Minhabba li jista' jkun hemm riskju li t-tarbija fil-guf issirilha ħsara b' Aumseqa, m'għandekx tinqabad tqila waqt li qed tieħu din il-mediċina.

Jekk tista' tinqabad tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal 4 ġimgħat wara li tlesti t-trattament b' Aumseqa. Dan għaliex din il-mediċina tista' tibqa' f'gismek għal xi żmien.

Aumseqa jista' jinterferixxi ma' kemm jaħdmu tajjeb il-kontraċettivi ormonali orali. Iddiskuti mat-tabib tiegħek l-aktar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Jekk tinqabad tqila waqt it-trattament, għid lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi miegħek jekk għandekx tkompli tieħu Aumseqa.

Treddigh

M'għandek tredda' waqt li qed tieħu din il-mediċina. Dan għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tistax tgħaddi fil-halib tas-sider u jekk hemmx riskju għat-tarbija tiegħek. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b' Aumseqa u għal sa 4 ġimgħat wara li jitlesta t-trattament bih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Aumseqa għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Tista' tesperjenza gheja persistenti u sturdament. Jekk tesperjenza gheja persistenti u/jew sturdament, issuqx u thaddimx magni sakemm is-sintomi jgħaddu.

Aumseqa fih il-lactose

Aumseqa fih il-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Aumseqa fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Aumseqa

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija ta' żewġ pilloli ta' 55 mg darba kuljum.

Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek għal pillola waħda ta' 55 mg kuljum jew iwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek dwar l-effetti sekondarji li qed tesperjenza.

Kif għandek tiehu din il-medicina

- Il-pilloli Aumseqa jittiehdu mill-ħalq.
- Ibla' l-pillola shiha ma' ftit ilma. Tgħaffiġx u tomghodx il-pilloli, għaliex dawn il-pilloli ġew żviluppati biex jinbelghu sħaħ.
- Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajru.
- Hu Aumseqa kuljum bejn wiehded u ieħor fl-istess hin.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-infermier, jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pilloli.

Jekk tiehu Aumseqa aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. Jista' jkollok bżonn għajnuna medika.

Jekk tinsa' tiehu Aumseqa

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar fiha. Madankollu, jekk teħtieġ tiehu d-doża li jmiss tiegħek f'inqas minn 12-il siegħa, aqbez id-doża li ma ħadtx u hu d-doża normali li jmiss tiegħek fil-hin skedat tagħha.

Tihux doża doppja (jiġifieri, żewġ pilloli għal darbtejn) biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Aumseqa

Huwa importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jibqa' jippreskriviha. Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Jekk tesperjenza xi wiehded mill-effetti sekondarji li ġejjin, waqqaf il-medicina u fittex għajnuna medika minnufih:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Infjammazzjoni fil-pulmun. Aumseqa jista' jikkawża infjammazzjoni fil-pulmun (mard tal-pulmun interstizjali, pulmonite), li f'xi nies tista' tkun fatali. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
 - o diffikultà f'daqqa waħda biex tiehu n-nifs, flimkien ma' sogħla jew deni
 - o qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ jew li jaggrava bl-isforz
 - o sogħla xotta li ma tgħaddix.

- Emboli tad-demmm. Aumsega jista' jikkawża embolu tad-demmm fil-pulmun tieghek (emboliżmu pulmonari). Is-sintomi jistgħu jvarjaw hafna, u jinkludu:
 - o qtugħ ta' nifs
 - o uġiġħ fis-sider
 - o sogħla bid-demmm

Emboli tad-demmm jistgħu jiffurmaw ukoll f'partijiet oħra tal-ġisem. Is-sinjali u s-sintomi jinkludu:

- o taħbit tal-qalb mġhaġġel jew irregolari
 - o thoss li se jagħtik hass hażin
 - o tegħreq hafna
 - o deni
 - o uġiġħ jew nefha f'riġel
 - o ġilda umda u twaħħal
- Bidliet fir-ritmu tal-qalb. Aumsega jista' jaffettwa l-attività elettrika fil-qalb li f'xi nies tista' tiżviluppa f'kundizzjoni tal-qalb potenzjalment serja. Dan jista' jirriżulta f':
 - o taħbit tal-qalb mġhaġġel hafna jew irregolari li jikkawża hass hażin
 - o sturdament
 - o thoss li se jagħtik hass hażin
 - o skumdità fis-sider
 - o qtugħ ta' nifs
 Ir-riskju ta' problemi bir-ritmu tal-qalb jista' jkun oġhla għal nies b'kundizzjoni tal-qalb eżistenti jew li qed jieħdu mediċini oħra.
 - Infjammazzjoni tal-muskoli u ħsara fil-muskoli. Aumsega jista' jikkawża infjammazzjoni jew tkissir tat-tessut tal-muskoli tieghek, li mbagħad jista' jwassal għal ħsara fil-kliewi. Is-sintomi ta' ħsara fil-muskoli jinkludu:
 - o uġiġħ, sensitività jew dgħufija fil-muskoli mingħajr spjegazzjoni,
 - o diffikultà biex iċċaqlaq id-dirgħajn jew ir-riġlejn,
 - o awrina skura ta' lewn it-te,
 - o jew tnaqqis fl-ammont ta' awrina li tgħaddi.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- *Insuffiċjenza tal-qalb jew problema bil-muskolu tal-qalb tieghek.* Aumsega jista' jaffettwa kemm qalbek tippompja d-demmm tajjeb. Is-sinjali u s-sintomi jinkludu:
 - o zieda fit-taħbit tal-qalb
 - o qtugħ ta' nifs waqt il-mistrieħ
 - o għeja u għeja persistenti
 - o nefha fir-riġlejn, fl-għekiesi u fis-saqajn

Ir-riskju ta' dawn il-problemi tal-qalb jista' jkun oġhla għal nies b'kundizzjoni tal-qalb eżistenti jew li qed jieħdu mediċini oħra.

Waqqaq Aumsega u ara tabib jew infermier minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- livell anormali ta' enzimi tal-fwied magħrufa bħala zieda fl-aspartate aminotransferase (AST) u zieda fl-alanine aminotransferase (ALT) - dawn normalment ikunu preżenti fid-demmm f'livelli baxxi, zieda tista' tkun sinjal ta' fwied mhux b'saħħtu jew bil-ħsara.
- anemija - kundizzjoni fejn ma jkunx hemm biżżejjed ċelluli ħomor tad-demmm b'saħħithom biex iġorru biżżejjed ossiġnu għat-tessuti ta' ġismek

- sogħla, imnieher inixxi, uġiġh fil-grizmejn minhabba infezzjoni fis-sinus, fit-tonsilli jew fil-gerżuma
- sensazzjoni ta' ħruq waqt li tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti, thoss il-ħtieġa biex tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti, uġiġh jew pressjoni fid-dahar jew fil-parti t'isfel tal-addome, demm fl-awrina, awrina mċajpra, skura jew b'riħa stramba jew qawwija, imħallta mad-demm f'xi każijiet
- tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits – ċelluli tad-demm li jgħinu biex id-demm jagħqad
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm – tnaqqis fiċ-ċelluli li jiġġieldu l-mard
- dijarea
- zieda ta' bilirubina fid-demm – zieda tista' tkun sinjal ta' fwied mhux b'saħħtu jew bil-ħsara.
- zieda ta' creatine phosphokinase (CPK) fid-demm, li tista' tkun sinjal ta' ħsara fil-muskoli
- livelli oġhla ta' kreatinina fid-demm, li jistgħu jkunu sinjal ta' problema fil-kliewi
- livelli mnaqqsa ta' sodium jew potassium fid-demm tiegħek, li jistgħu jwassluk biex ikollok dardir u rimettar, uġiġh ta' ras, konfużjoni, irrekwitezza u irritabilità, dgħufija fil-muskoli, bugħawwieġ, koma jew aċċessjonijiet
- ulċeri fil-ħalq
- raxx
- prurite – sensazzjoni spjaċevoli fil-gilda li tqanqal ix-xewqa li tigref.
- rimettar

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- pressjoni tad-demm oġhla min-normal
- livell għoli b'mod mhux normali ta' aċidu uriku fid-demm, li jista' jikkawża nefħa u uġiġh fil-ġogi
- tnaqqis fl-aptit
- għajnejn xotti, vista mċajpra
- zieda tal-lactate dehydrogenase fid-demm – tista' tkun sinjal ta' xi tip ta' ħsara jew marda fit-tessuti.
- zieda fil-livelli ta' gamma-glutamyl transferase, li jistgħu jindikaw problema fil-fwied, fil-frixa jew fil-kliewi
- tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti - tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm, li jista' jwassal għal kapaċità mnaqqsa li tiġġieled l-infezzjonijiet
- dardir
- zieda fil-livell ta' proteina fl-awrina, li tista' tirriżulta f'awrina bir-raġħwa u tista' tkun sinjal ta' problema fil-kliewi.
- ġilda xotta
- raxx tal-ġilda aħmar u bil-ħakk
- nefħa u materja madwar id-dwiefer, dwiefer hoxnin jew skuluriti
- bronkite, pulmonite - infezzjoni tal-pulmun.
- konguntivite - infezzjoni tal-għajnejn.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- skumdità fl-għajnejn jew sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-għajnejn
- ħmura fl-għajnejn
- bidliet fl-abjad tal-għajnejn li jwasslu biex il-vista ma tkunx ċara
- nefħa f'kappell/fil-kpiepel tal-għajnejn
- hotob ħomor u sensittivi fuq il-ġilda
- ħmura, nefħa u uġiġh fil-pali tal-idejn u/jew fil-qieġh tas-saqajn
- ponot jew infafet li jinsabu madwar xagħra jew follikulu

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi

tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Aumseqa

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-flixxkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Il-flixxkun tal-pilloli għandu jkun fih dessikant li jgħin biex il-pilloli jibqgħu niexfa. Jekk dan ikun nieqes jew jekk is-siġill tal-aluminju taht l-ghatu jkun miftuh jew imkisser meta tiftaħ il-flixxkun għall-ewwel darba, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-ispiżjar tiegħek li se jagħtik parir dwar x'għandek tagħmel.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aumseqa

- Is-sustanza attiva hi aumolertinib. Kull pillola miksiya b'rita fiha aumolertinib mesylate ekwivalenti għal 55 mg ta' aumolertinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose (E460), sodium starch glycolate (tat-tip a), lactose, sodium stearyl fumarate (E485), magnesium stearate (E572), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc (E553b) u iron oxide isfar (E172)(ara sezzjoni 2).

Kif jidher Aumseqa u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksiya b'rita huma tondi b'daqs ta' 7 mm, mzaqqa fuq iż-żewġ naħat, sofor, imnaqqxa b'"E1" fuq naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Kull kartuna fiha flixxkun wieħed tal-plastik b'60 pillola miksiya b'rita u dessikant. Tiblax id-dessikant. Tneħhihx mill-flixxkun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Loerrach
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu> u fuq is-sit elettroniku tal-Ġermanja.