

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aumseqa 55 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat aumolertininibmesylaate overeenkomend met 55 mg aumolertininib.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 15,3 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Lichtgele, ronde tablet met directe afgifte, 7 mm, met aan de ene zijde de inscriptie 'E1' en aan de andere zijde blanco.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Aumseqa als monotherapie is geïndiceerd voor:

- de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren de epidermale-groefactorreceptor (EGFR)-varianten deletie in exon 19 of puntmutatie in exon 21 (L858R) hebben (voor de selectie van patiënten op basis van biomarkers, zie rubriek 4.2).
- de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde NSCLC met de EGFR-variant puntmutatie in exon 20 (T790M-mutatiepositieve NSCLC) (voor de selectie van patiënten op basis van biomarkers, zie rubriek 4.2).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met Aumseqa moet worden gestart door een arts met ervaring in het gebruik van antikankergeneesmiddelen.

### Selectie van patiënten

De EGFR-mutatiestatus in tumor- of plasmamonsters moet worden beoordeeld met een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-markering met het overeenkomstige beoogde doel. Als het CE-gemarkeerde IVD niet beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

## Dosering

De aanbevolen dosis Aumseqa is 110 mg (2 tabletten van 55 mg) eenmaal daags.

Dit geneesmiddel moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

### *Vergeten dosis*

Als een dosis Aumseqa wordt vergeten, moet deze op dezelfde dag worden ingenomen zodra de patiënt zich dit herinnert. Als de volgende geplande dosis echter binnen 12 uur moet worden ingenomen, moet de vergeten dosis worden overgeslagen. De patiënt mag geen twee doses tegelijk innemen om een vergeten dosis in te halen.

### *Verlenging van het QTc-interval*

Voor aanvang van de behandeling, moet ten minste eenmaal tijdens de eerste 3 weken van de behandeling en daarna periodiek, indien klinisch geïndiceerd, een elektrocardiogram (ECG) worden uitgevoerd. Afwijkingen in het QTc-interval moeten onmiddellijk worden behandeld (zie tabel 1 en rubriek 4.4).

### *Hartfalen*

Bij patiënten met bekende cardiovasculaire risicofactoren en aandoeningen die de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) kunnen beïnvloeden, moet de hartfunctie worden gecontroleerd. Hierbij moet de LVEF in ieder geval worden beoordeeld voor aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling met Aumseqa (zie rubriek 4.4).

### *Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers*

Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (zoals grapefruitsap, claritromycine, itraconazol of lopinavir) niet kan worden vermeden, moet de dosis Aumseqa worden verlaagd van 110 mg naar 55 mg (zie rubriek 4.5).

### *Dosisaanpassingen bij bijwerkingen*

Het kan nodig zijn de behandeling te onderbreken en/of de dosis te verlagen of de behandeling definitief te staken op basis van de individuele veiligheid of verdraagbaarheid.

Als dosisverlaging noodzakelijk is, moet de dosis worden verlaagd van 110 mg (2 tabletten) naar 55 mg (1 tablet) eenmaal daags.

Richtlijnen voor dosisaanpassingen bij bijwerkingen zijn te vinden in tabel 1.

**Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen van Aumseqa vanwege bijwerkingen**

| <b>Bijwerking</b>               | <b>Ernst</b>                                                   | <b>Dosisaanpassing</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interstitiële longziekte        | Elke graad                                                     | Aumseqa definitief staken.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Verlenging van het QTc-interval | Verlenging van het QTc-interval > 480 tot ≤ 500 msec (graad 2) | Aumseqa maximaal 2 weken onderbreken.<br><br>Als het QTc-interval niet is hersteld tot ≤ 480 msec, Aumseqa definitief staken.<br><br>Als het QTc-interval herstelt tot ≤ 480 msec of binnen 30 msec van baseline, behandeling hervatten met 110 mg.<br><br>ECG gedurende 2 weken na terugkeer naar ≤ 480 msec minstens eenmaal per week controleren. |

|           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                                        | <p>Elektrolytenhuishouding bewaken en aanvullen indien klinisch geïndiceerd.</p> <p>Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met een bekend verlengend effect op het QTc-interval controleren en aanpassen (zie rubriek 4.5).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|           | Verlenging van het QTc-interval > 500 msec of > 60 msec ten opzichte van baseline (graad 3)                                            | <p>Aumseqa maximaal 2 weken onderbreken.</p> <p>Als het QTc-interval niet is hersteld tot <math>\leq 480</math> msec of binnen 30 msec van baseline, Aumseqa definitief staken.</p> <p>Als het QTc-interval herstelt tot <math>\leq 480</math> msec:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 110 mg bij een eerste voorval.</li> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 55 mg bij een tweede voorval of bij een eerste voorval bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4). Aumseqa definitief staken als de symptomen/tekenen op enig moment terugkeren bij de verlaagde dosis (55 mg).</li> </ul> <p>ECG gedurende 2 weken na terugkeer van het QTc-interval tot <math>\leq 480</math> msec minstens eenmaal per week controleren.</p> <p>Elektrolytenhuishouding bewaken en aanvullen indien klinisch geïndiceerd.</p> <p>Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met een bekend verlengend effect op het QTc-interval controleren en aanpassen (zie rubriek 4.5).</p> |
|           | Verlenging geassocieerd met torsade de pointes, polymorfe ventriculaire tachycardie of tekenen/symptomen van andere ernstige aritmieën | Aumseqa definitief staken.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hartfalen | Asymptomatische, absolute afname van LVEF > 10% ten opzichte van baseline of tot onder 50%                                             | <p>Aumseqa maximaal 2 weken onderbreken.</p> <p>Als LVEF terugkeert naar baseline of <math>\geq 50\%</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 110 mg bij een eerste voorval.</li> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 55 mg bij een tweede voorval. Aumseqa definitief staken als de symptomen/tekenen op enig moment terugkeren bij de verlaagde dosis (55 mg).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                          |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | Symptomatisch congestief hartfalen                                                                   | Aumseqa definitief staken.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Verhoogd creatinekinase (CK) in het bloed / rabdomyolyse | Graad 3 met spiersymptomen (bijv. gevoeligheid van de spieren, spiertrekkingen of myalgie)           | <p>Aumseqa maximaal 2 weken onderbreken.</p> <p>Als de spiersymptomen verdwijnen en de verhoging van de CK-spiegel in het bloed <math>\leq</math> graad 3 is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 110 mg bij een eerste voorval.</li> <li>• behandeling hervatten met 55 mg bij een tweede voorval. Aumseqa definitief staken als de symptomen/tekenen op enig moment terugkeren bij de verlaagde dosis (55 mg).</li> </ul> <p>Als de spiersymptomen niet verdwijnen en de CK-verhoging niet verbetert tot <math>\leq</math> graad 2, Aumseqa definitief staken.</p> |
|                                                          | Graad 4 met of zonder spiersymptomen (bijv. gevoeligheid van de spieren, spiertrekkingen of myalgie) | <p>Aumseqa maximaal 2 weken onderbreken.</p> <p>Als de spiersymptomen verdwijnen en de verhoging van de CK-spiegel in het bloed <math>\leq</math> graad 3 is, de behandeling hervatten met een dosis van 55 mg bij een eerste voorval. Aumseqa definitief staken als de symptomen/tekenen op enig moment terugkeren bij deze dosis.</p> <p>Als de spiersymptomen niet verdwijnen en de CK-verhoging <math>\geq</math> graad 3 blijft, Aumseqa definitief staken.</p>                                                                                                                                                  |
| Overige bijwerkingen                                     | $\geq$ graad 3                                                                                       | <p>Aumseqa maximaal 2 weken onderbreken.</p> <p>Als de bijwerking herstelt tot <math>\leq</math> graad 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 110 mg bij een eerste voorval</li> <li>• behandeling hervatten met een dosis van 55 mg bij een tweede voorval. Aumseqa definitief staken als de symptomen/tekenen op enig moment terugkeren bij de verlaagde dosis (55 mg).</li> </ul> <p>Als de bijwerking niet herstelt tot <math>\leq</math> graad 2, Aumseqa definitief staken.</p>                                                                                |

Graad = ernst ingedeeld volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* van het *National Cancer Institute (NCI)*, CK = creatinekinase, ECG = electrocardiogram, LVEF = linkerventrieklejectiefractie, QTc = gecorrigeerde QT

### Speciale patiëntgroepen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, etniciteit of rookstatus van de patiënt (zie rubriek 5.2).

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Op basis van klinisch onderzoek is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Op basis van klinisch onderzoek en farmacokinetische populatieanalyse is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Aumolertinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of terminaal nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Aumsega bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminaal nierfalen (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Aumsega bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik.

Twee tabletten van 55 mg moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt, zonder ze te kauwen of fijn te maken.

Aumsega moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Congenitaal lange-QT-syndroom (zie rubriek 4.4).

Familiale voorgeschiedenis van plotselinge hartdood of polymorfe ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.4).

QT/QTc-interval > 500 msec, ongeacht de correctiemethode (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Beoordeling van de EGFR-mutatiestatus

Wanneer het gebruik van Aumsega als behandeling voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC wordt overwogen, moet de mutatiestatus van EGFR worden bepaald. Er moet een gevalideerde EGFR-mutatietest worden uitgevoerd met behulp van tumor-DNA afkomstig van een weefselmonster of circulerend tumor-DNA (ctDNA) verkregen uit een plasmamonster.

Een positieve bepaling van de EGFR-mutatiestatus met behulp van een op weefsel of plasma gebaseerde test geeft aan dat de patiënt in aanmerking komt voor behandeling met Aumsega. Als echter een op plasma gebaseerde ctDNA-test wordt gebruikt en het resultaat negatief is, is het raadzaam om waar mogelijk een vervolgonderzoek uit te voeren met een op tumorweefsel gebaseerde test, aangezien een op plasma gebaseerde test een vals-negatief resultaat kan opleveren. Er mogen alleen tests worden gebruikt waarvan het nut voor het bepalen van de EGFR-mutatiestatus is aangetoond.

## Verlenging van het QTc-interval

Verlenging van het QTc-interval is opgetreden bij proefpersonen die werden behandeld met Aumseqa (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken met Aumseqa is één geval van plotse hartdood gemeld. Proefpersonen met klinisch belangrijke hartafwijkingen in ritme en geleiding, gemeten met een ECG in rust, werden uitgesloten van de klinische onderzoeken.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico van QT-verlenging, de tekenen en symptomen daarvan (hartkloppingen, duizeligheid, syncope of zelfs hartstilstand) en moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als deze zich voordoen.

Voor aanvang van de behandeling, moet in ieder geval eenmaal tijdens de eerste 3 weken van de behandeling en daarna periodiek, indien klinisch geïndiceerd, een ECG worden uitgevoerd. De voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT (QTc) moet voor aanvang van de behandeling minder dan 480 msec bedragen en bij een abnormale QT moeten artsen de voordelen/risico's van het starten van een behandeling met Aumseqa grondig opnieuw beoordelen (zie rubriek 4.3). Als de verlenging van het QTc-interval tussen 480 msec en 500 msec bedraagt, mag alleen in uitzonderlijke gevallen worden gestart met een behandeling met Aumseqa en moet deze gepaard gaan met nauwlettende monitoring.

Bij patiënten bij wie een bevestigde verlenging van het QTc-interval  $> 480$  msec optreedt, wordt aanbevolen de behandeling tijdelijk te staken en de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2). Patiënten met een verlengd QTc-interval die symptomen of tekenen van ernstige aritmie ontwikkelen, waaronder, maar niet beperkt tot, torsade de pointes en ventriculaire tachycardie, moeten de behandeling met Aumseqa definitief staken en onmiddellijk worden behandeld volgens de standaardzorg.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, kan het risico op verlenging van het QTc-interval verhogen en moet tijdens de behandeling met Aumseqa zoveel mogelijk worden vermeden. Als het gebruik van een geschikt alternatief niet mogelijk is, moeten patiënten met voorzichtigheid worden behandeld en nauwlettend worden gecontroleerd op verlenging van het QTc-interval (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met congestief hartfalen, elektrolytenafwijkingen of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5), moeten regelmatig een electrocardiogram (ECG) en bewaking van de elektrolytenhuishouding worden uitgevoerd. In geval van ernstig braken en/of ernstige diarree moet een beoordeling van elektrolytenafwijkingen in het serum, met name hypokaliëmie/hypomagnesiëmie, worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

## Hartfalen

Hartfalen, waaronder levensbedreigende of fatale voorvallen, is in zeldzame gevallen opgetreden bij proefpersonen die werden behandeld met Aumseqa (zie rubriek 4.8). Proefpersonen moesten een LVEF  $> 40\%$  hebben om te worden opgenomen in de klinische onderzoeken.

Bij patiënten met bekende cardiovasculaire risicofactoren of aandoeningen die de LVEF kunnen beïnvloeden, moet de hartfunctie worden gecontroleerd. Hierbij moet de LVEF in ieder geval worden beoordeeld voor aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling met Aumseqa, indien klinisch geïndiceerd. Bij patiënten die tijdens de behandeling symptomatisch congestief hartfalen ontwikkelen, moet hartbewaking, inclusief beoordeling van de LVEF, worden overwogen en moet Aumseqa definitief worden gestaakt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

## Interstitiële longziekte (ILD)

ILD is gemeld bij proefpersonen die werden behandeld met Aumseqa (zie rubriek 4.8). ILD kan fataal of levensbedreigend zijn. Proefpersonen met een medische voorgeschiedenis van ILD, geneesmiddelgeïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of bewijs van klinisch actieve ILD, werden uitgesloten van de klinische onderzoeken. Patiënten

met acute episodes en/of exacerbaties van pulmonale symptomen (bijv. dyspneu, hoesten of koorts) zonder duidelijke oorzaak moeten tijdens de behandeling met Aumseqa worden onderzocht op mogelijke ILD. Terwijl deze symptomen worden onderzocht, moet de behandeling worden onderbroken. Als ILD wordt bevestigd, moet Aumseqa definitief worden gestaakt en moet een passende behandeling voor ILD worden gestart.

#### Veneuze trombo-embolische voorvallen

Trombo-embolische voorvallen, waaronder diepe veneuze trombose, longembolie en cerebraal infarct, zijn gemeld bij proefpersonen die werden behandeld met Aumseqa, waaronder ook proefpersonen die antitrombotica kregen (zie rubriek 4.8). Als klinische tekenen en symptomen van trombo-embolische voorvallen optreden of worden vermoed, moeten patiënten onmiddellijk worden onderzocht en vervolgens worden behandeld. De behandeling met Aumseqa moet worden onderbroken en de patiënt moet worden gestabiliseerd voordat de behandeling wordt hervat.

#### Verhoogd creatinekinase (CK) in het bloed en risico op rabdomyolyse

In klinische onderzoeken trad bij de aanbevolen dosis een verhoging van de CK-spiegel in bloed op (zie rubriek 4.8). Hoewel een verhoogde CK-spiegel in bloed in de meeste gevallen asymptomatisch was en niet leidde tot staking van de behandeling, traden ook CK-verhogingen van graad 3 met spiersymptomen en CK-verhogingen van graad 4 met of zonder spiersymptomen op, wat wijst op rabdomyolyse.

De CK-spiegel in het bloed moet worden bepaald voor aanvang van de behandeling met Aumseqa en periodiek tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd.

Patiënten moeten worden geadviseerd om onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren, problemen met het bewegen van armen of benen, donkerbruine urine of verminderde urineproductie te melden.

Gelijktijdige toediening van Aumseqa met geneesmiddelen die de CK-spiegel in het bloed kunnen verhogen of met sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden, aangezien deze het risico op verhoogde CK-spiegels in bloed en/of spiersymptomen kunnen verhogen (zie rubriek 4.5).

Als rabdomyolyse optreedt, moet de behandeling met Aumseqa worden onderbroken en moet een behandeling voor rabdomyolyse worden gestart, indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

#### Gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van Aumseqa met matige of sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (zoals grapefruitsap, claritromycine, itraconazol of lopinavir) niet kan worden vermeden, moet de dosis Aumseqa worden verlaagd van 110 mg naar 55 mg (zie rubriek 4.5).

#### Routinematige controle

##### *Nierfunctie*

Een verhoogde CK-spiegel in bloed (zie hierboven) kan gepaard gaan met acuut nierfalen. De nierfunctie dient te worden gecontroleerd voor aanvang van de behandeling met Aumseqa en periodiek tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd.

##### *Leverfunctie*

Afwijkingen in leverfunctietests (waaronder verhogingen van alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT] en bilirubine in het bloed) zijn waargenomen tijdens behandeling met aumolertinib, waaronder zelden gemeld geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI). De leverfunctie dient te worden gecontroleerd voor aanvang van de behandeling met Aumseqa en

periodiek tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd. De frequentie van de controle kan worden aangepast aan de ernst van de afwijkingen in de leverfunctie of de symptomen.

#### Lactose

Aumsega bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van aumolertinib kunnen verhogen

##### *Gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers*

Aumolertinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4-enzymen. In een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties leidde gelijktijdige toediening van aumolertinib met een sterke CYP3A4-remmer (itraconazol) tot een significante toename van de blootstelling aan aumolertinib (het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve [AUC] nam toe met een factor 3,7). Gelijktijdige toediening van Aumsega met matige (bijv. verapamil, fluconazol) of sterke (bijv. grapefruitsap, claritromycine, itraconazol, lopinavir) CYP3A4-remmers moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, moet de dosis Aumsega worden verlaagd van 110 mg naar 55 mg (zie rubriek 4.2).

##### *Gelijktijdige toediening met BCRP- en P-gp-remmers*

Op basis van in-vitrogegevens is aumolertinib een substraat van de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP. Gelijktijdige toediening van aumolertinib met geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen dient te worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van aumolertinib. Indien gelijktijdige toediening met dergelijke remmers niet kan worden vermeden, wordt klinische controle aangeraden.

#### Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van aumolertinib kunnen verlagen

##### *Gelijktijdige toediening met CYP3A4-inductoren*

In een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties verminderde gelijktijdige toediening van aumolertinib met een sterke CYP3A4-inductor (rifampicine) de blootstelling aan aumolertinib (de AUC nam af met ongeveer 90%). Gelijktijdige toediening van Aumsega met matige (bijv. bosentan, efavirenz) of sterke (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïnenatrium, sint-janskruid) CYP3A4-inductoren wordt afgeraden.

#### Mogelijke invloed van aumolertinib op de blootstelling aan andere geneesmiddelen

##### *CYP3A-substraten*

In een klinisch onderzoek verminderde Aumolertinib de blootstelling aan midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) met ongeveer 27%. Aumolertinib wordt daarom beschouwd als een zwakke inductor van CYP3A en kan de concentraties van geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn, verlagen. Gelijktijdig gebruik met gevoelige CYP3A-substraten waarbij kleine veranderingen in de blootstelling kunnen leiden tot een verminderde werkzaamheid (bijv. sommige hormonale anticonceptiva, bepaalde oncologische of anti-infectieuze middelen) of met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, fentanyl) dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de klinische respons te worden

gecontroleerd en dient een dosisaanpassing van het CYP3A-substraat te worden overwogen, in overeenstemming met de voorschriftinformatie.

#### *Interacties met geneesmiddeltransporteiwitten*

Op basis van in-vitro-onderzoek is aumolertinib een remmer van P-glycoproteïne (P-gp). In een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties verhoogde aumolertinib de gemiddelde maximale concentratie in *steady state* ( $C_{max}$ ) en AUC van fexofenadine (gevoelig P-gp-substraat) met respectievelijk 86% en 67%. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Aumseqa met geneesmiddelen die gevoelige P-gp-substraten zijn met een smal therapeutisch venster (bijv. digoxine, dabigatran, colchicine). Dergelijke patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van veranderde verdraagbaarheid als gevolg van verhoogde blootstelling aan de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen tijdens de behandeling met Aumseqa.

Op basis van een in-vitro-onderzoek is aumolertinib een remmer van de transporteiwitten MATE1 en OCT1. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om interacties met MATE1- en OCT1-substraten te onderzoeken; daarom is het potentiële *in-vivo*-effect van gelijktijdige remming van MATE1 of OCT1 door Aumseqa onbekend. Voorzichtigheid is geboden wanneer aumolertinib gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige MATE1- of OCT1-substraten met een smalle therapeutische index.

Op basis van een in-vitro-onderzoek is aumolertinib een remmer van BCRP. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om interacties met BCRP te onderzoeken. Gelijktijdige toediening van aumolertinib met gevoelige BCRP-substraten dient daarom te worden vermeden. Als gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt nauwlettende klinisch controle op verhoogde blootstelling aan of bijwerkingen van het BCRP-substraat aanbevolen.

#### Effect van maagzuurremmende werkzame stoffen op aumolertinib

Er worden geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan aumolertinib verwacht bij gebruik van maagzuurremmende middelen zoals famotidine of omeprazol. Aumseqa kan zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend met maagzuurremmende middelen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met Aumseqa. Vrouwelijke patiënten moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na beëindiging van de behandeling met Aumseqa.

Aumseqa kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Adviseer patiënten om gelijktijdig gebruik met gecombineerde hormonale anticonceptiva (bijv. pil, pleister, ring) te vermijden. Vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten het advies krijgen om een alternatieve anticonceptiemethode (bijv. niet-hormonaal intra-uterien systeem) of aanvullende niet-hormonale anticonceptie (bijv. condooms) te gebruiken tijdens gelijktijdig gebruik en gedurende 4 weken na beëindiging van de behandeling met Aumseqa.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aumolertinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Gelet op het mechanisme kunnen alle geneesmiddelen die gericht zijn op EGFR schade toebrengen aan de foetus. Op basis van het werkingsmechanisme en preklinische gegevens mag Aumseqa niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of aumolertinib of metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Aumsega en gedurende 4 weken na beëindiging van de behandeling met Aumsega.

## Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij vrouwtjes (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van aumolertinib op de vruchtbaarheid bij mensen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Aumsega heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten zijn vermoeidheid en duizeligheid gemeld na toediening van Aumsega. Patiënten die last hebben van deze symptomen, moet worden geadviseerd geen auto te rijden of machines te bedienen totdat deze symptomen verdwenen zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij proefpersonen die met Aumsega werden behandeld, waren aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (40,4%), hyponatriëmie (37,2%), alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd (33%), CK-spiegel in bloed verhoogd (31,7%), leukocytentelling verlaagd (30,6%), aantal trombocyten verlaagd (29,4%), infecties van bovenste luchtwegen (23,3%) en rash (22,8%). De meest frequent gemelde bijwerking van graad  $\geq 3$  was CK-spiegel in bloed verhoogd (7,5%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren veneuze trombo-embolie (4,2%), infectie van onderste luchtwegen en longen (2,8%) en urineweginfecties (1,1%).

Bij 2,2% van de proefpersonen werd de behandeling gestaakt vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking die tot staken van de behandeling leidde, was ILD, die bij 0,4% van de proefpersonen optrad.

Vanwege bijwerkingen werd bij 12,1% van de proefpersonen de behandeling onderbroken en bij 3,1% van de proefpersonen de dosis verlaagd. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot onderbreking of dosisverlaging was CK-spiegel in bloed verhoogd (bij respectievelijk 6,1% en 2,0% van de proefpersonen); bij 1,8% van de proefpersonen werd de behandeling onderbroken vanwege ALAT verhoogd.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens die in dit gedeelte worden beschreven, hebben betrekking op de blootstelling aan Aumsega bij proefpersonen met EGFR-mutatiepositieve NSCLC. 545 proefpersonen ontvingen Aumsega in de aanbevolen dosis van 110 mg eenmaal daags in twee multicentrische hoofdonderzoeken: één fase 3-onderzoek als eerstelijnsbehandeling (HS-10296-03-01, AENEAS) en één fase 1/2-onderzoek bij eerder behandelde proefpersonen (HS-10296-12-01, APOLLO) (zie rubriek 5.1).

De gemelde bijwerkingen worden weergegeven in tabel 2, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse, MedDRA-term en frequentie, waarbij de meest voorkomende bijwerkingen eerst worden vermeld.

De volgende definities zijn van toepassing op de hierna gebruikte termen voor de frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden

bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2. Gemelde bijwerkingen bij proefpersonen die werden behandeld met Aumseqa**

| Systeem/orgaanklasse                                             | MedDRA-voorkeursterm                                     | Bijwerkingen               |                               |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                                                                  |                                                          | Frequentie van alle graden | Frequentie van graad $\geq 3$ |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                     | Infecties van bovenste luchtwegen <sup>a</sup>           | Zeer vaak                  | Soms                          |
|                                                                  | Urineweginfecties <sup>b</sup>                           | Zeer vaak                  | Soms                          |
|                                                                  | Infecties van onderste luchtwegen en longen <sup>c</sup> | Vaak                       | Vaak                          |
|                                                                  | Conjunctivitis <sup>d</sup>                              | Vaak                       | -                             |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>                        | Anemie                                                   | Zeer vaak                  | Vaak                          |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 | Overgevoeligheid                                         | Vaak                       | -                             |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>                    | Hyponatriëmie <sup>*e</sup>                              | Zeer vaak                  | Vaak                          |
|                                                                  | Hypokaliëmie <sup>*f</sup>                               | Zeer vaak                  | Vaak                          |
|                                                                  | Verminderde eetlust                                      | Vaak                       | Soms                          |
|                                                                  | Hyperurikemie                                            | Vaak                       | -                             |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                           | Droog oog <sup>g</sup>                                   | Vaak                       | -                             |
|                                                                  | Wazig zien <sup>h</sup>                                  | Vaak                       | -                             |
|                                                                  | Ongemak in het oog <sup>i</sup>                          | Soms                       | -                             |
|                                                                  | Oculaire hyperemie <sup>j</sup>                          | Soms                       | -                             |
|                                                                  | Abnormaal gevoel in oog <sup>k</sup>                     | Soms                       | -                             |
|                                                                  | Corneaveranderingen <sup>l</sup>                         | Soms                       | -                             |
|                                                                  | Ooglidoedeem <sup>m</sup>                                | Soms                       | -                             |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                          | Hartfalen <sup>n</sup>                                   | Soms                       | Soms                          |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      | Hypertensie <sup>o</sup>                                 | Vaak                       | Vaak                          |
|                                                                  | Veneuze trombo-embolie <sup>p</sup>                      | Vaak                       | Vaak                          |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> | Hoesten <sup>q</sup>                                     | Zeer vaak                  | -                             |
|                                                                  | Interstitiële longziekte <sup>r</sup>                    | Vaak                       | Soms                          |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>                               | Diarree                                                  | Zeer vaak                  | Soms                          |
|                                                                  | Mondulceratie <sup>s</sup>                               | Zeer vaak                  | -                             |
|                                                                  | Braken                                                   | Zeer vaak                  | Soms                          |
|                                                                  | Misselijkheid                                            | Vaak                       | Soms                          |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                            | Rash <sup>t</sup>                                        | Zeer vaak                  | Soms                          |
|                                                                  | Pruritus                                                 | Zeer vaak                  | -                             |
|                                                                  | Paronychia                                               | Vaak                       | -                             |
|                                                                  | Droge huid                                               | Vaak                       | -                             |
|                                                                  | Dermatitis <sup>u</sup>                                  | Vaak                       | -                             |
|                                                                  | Erytheem <sup>v</sup>                                    | Soms                       | -                             |
|                                                                  | Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom                 | Soms                       | -                             |
|                                                                  | Folliculitis                                             | Soms                       | -                             |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>           | Creatinekinase in bloed verhoogd                         | Zeer vaak                  | Vaak                          |
|                                                                  | Rabdomyolyse                                             | Vaak                       | Vaak                          |
|                                                                  | Pijn in extremiteit                                      | Vaak                       | Soms                          |
|                                                                  | Myalgie                                                  | Vaak                       | -                             |
|                                                                  | Spierzwakte                                              | Vaak                       | Soms                          |

| Systeem/orgaanklasse                 | MedDRA-voorkeursterm                        | Bijwerkingen               |                          |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                                      |                                             | Frequentie van alle graden | Frequentie van graad ≥ 3 |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> | Creatinine in bloed verhoogd *              | Zeer vaak                  | Soms                     |
|                                      | Proteïnurie                                 | Vaak                       | Soms                     |
| <b>Onderzoeken</b>                   | Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd * | Zeer vaak                  | Vaak                     |
|                                      | Leukocytentelling verlaagd * <sup>w</sup>   | Zeer vaak                  | Vaak                     |
|                                      | Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd *   | Zeer vaak                  | Vaak                     |
|                                      | Aantal trombocyten verlaagd * <sup>x</sup>  | Zeer vaak                  | Vaak                     |
|                                      | Bilirubine in bloed verhoogd * <sup>y</sup> | Zeer vaak                  | Soms                     |
|                                      | Elektrocardiogram QT verlengd               | Vaak                       | Soms                     |
|                                      | Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd      | Vaak                       | -                        |
|                                      | Gammaglutamyltransferase verhoogd           | Vaak                       | Soms                     |
|                                      | Aantal lymfocyten verlaagd                  | Vaak                       | Vaak                     |

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.03.

De ernst van bijwerkingen werd beoordeeld op basis van de CTCAE, waarbij graad 1 = licht, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend en graad 5 = overlijden.

<sup>a</sup> Omvat: acute sinusitis, laryngofaryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis en infectie van bovenste luchtwegen.

<sup>b</sup> Omvat: cystitis, pyelonefritis acuut, urethritis en urineweginfectie.

<sup>c</sup> Omvat: atypische pneumonie, bronchitis, pneumonie en sputum purulent.

<sup>d</sup> Omvat: conjunctivitis en conjunctivitis allergisch.

<sup>e</sup> Omvat: natrium in bloed verlaagd, hyponatriëmie\*.

<sup>f</sup> Omvat: kalium in bloed verlaagd, hypokaliëmie\*.

<sup>g</sup> Omvat: droog oog en xeroftalmie.

<sup>h</sup> Omvat: gezichtsvermogen afgenomen en wazig zien.

<sup>i</sup> Omvat: oogpijn en ongemak in het oog.

<sup>j</sup> Omvat: oculaire hyperemie, conjunctiva hemorrhagie en ooghemorrhagie.

<sup>k</sup> Omvat: abnormaal gevoel in oog en vreemdlichaamgevoel in ogen.

<sup>l</sup> Omvat: cornea-exfoliatie en cornea-opaciteit.

<sup>m</sup> Omvat: ooglidooedeem en zwelling van ooglid.

<sup>n</sup> Omvat: hartfalen, hartfalen chronisch, ejectiefractie verlaagd en pulmonaal oedeem.

<sup>o</sup> Omvat: bloeddruk verhoogd, hypertensie.

<sup>p</sup> Omvat: diepe veneuze trombose, longembolie, veneuze trombose ledemaat, cerebraal infarct en cerebrale trombose.

<sup>q</sup> Omvat: hoesten, productieve hoest en bovensteluchtweg-hoestsyndroom.

<sup>r</sup> Omvat: bronchiolitis, interstitiële longziekte en pneumonitis.

<sup>s</sup> Omvat: afte, droge mond, glossodynie, mondulceratie, orale pijn, stomatitis en tongulceratie.

<sup>t</sup> Omvat: geneesmiddeleneruptie, papel, vlek, rash, rash maculopapuleus, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash en urticaria.

<sup>u</sup> Omvat: dermatitis en acneïforme dermatitis.

<sup>v</sup> Omvat: erytheem en erythema nodosum.

<sup>w</sup> Omvat: neutropenie, neutrofielentelling verlaagd en leukocytentelling verlaagd\*.

<sup>x</sup> Omvat: aantal trombocyten verlaagd\* en trombocytopenie.

<sup>y</sup> Omvat: bilirubine in bloed verhoogd en hyperbilirubinemie.

\* Geeft de incidentie van laboratoriumbevindingen weer, niet die van bijwerkingen

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Interstitiële longziekte (ILD)

In klinische onderzoeken (N = 545) werd ILD gemeld bij 16 proefpersonen (2,9%) die werden behandeld met Aumseqa 110 mg. Er werd één fataal geval van ILD gemeld. De mediane tijd tot het optreden van ILD was 124 dagen (bereik: 2 dagen – 932 dagen). De mediane tijd tot het verdwijnen

van ILD was 41 dagen (bereik: 14 dagen – 702 dagen). Raadpleeg de rubrieken 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

#### *Hartfalen*

In klinische onderzoeken (N = 545) werd bij 4 proefpersonen (0,7%) hartfalen gemeld. Twee proefpersonen (0,4%) meldden hartfalen van graad  $\geq 3$ . De mediane tijd tot het optreden van hartfalen van welke graad dan ook, was 249 dagen (bereik: 84 dagen – 381 dagen) en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 35 dagen (bereik: 22 dagen – 160 dagen). Eén proefpersoon met hartfalen overleed als gevolg van pulmonaal oedeem en bloeding van het bovenste deel van het maag-darmkanaal. Vier proefpersonen (0,7%) hadden een afname van de LVEF van  $\geq 10\%$  tot een absolute waarde  $< 50\%$ . Negentien proefpersonen (3,5%) hadden een afname van de LVEF van  $\geq 15\%$ , maar de absolute LVEF bleef bij deze proefpersonen  $\geq 50\%$ . Raadpleeg de rubrieken 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

#### *QTc-verlenging*

In klinische onderzoeken (N = 545) werd QT-verlenging gemeld bij 51 proefpersonen (9,4%) die werden behandeld met Aumseqa 110 mg. Bij 4 proefpersonen (0,7%) waren de voorvallen van graad  $\geq 3$ . De mediane tijd tot het optreden van QT-verlenging van welke graad dan ook was 22 dagen (bereik: 1 dag – 839 dagen) en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 100 dagen (bereik: 1 dag – 1.068 dagen). Zeven proefpersonen (1,3%) hadden symptomatische voorvallen, waarvan 4 (0,7%) van graad  $\geq 3$ . De gemelde symptomatische voorvallen waren hartstilstand, hart- en ademhalingsstilstand, plotse hartdood, syncope (n = 2) en ventriculaire aritmie (n = 2). De mediane tijd tot het optreden van syncope en ventriculaire aritmie was respectievelijk 204 dagen en 252 dagen. Twee proefpersonen met QT-verlenging overleden: 1 als gevolg van plotse hartdood en 1 als gevolg van hart- en ademhalingsstilstand. Vijf proefpersonen (0,9%) hadden een maximaal absoluut QTcF-interval  $> 500$  msec en 23 proefpersonen (4,2%) hadden een maximale verandering in QTcF ten opzichte van baseline  $> 60$  msec. Raadpleeg de rubrieken 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

#### *Diarree*

In klinische onderzoeken (N = 545) werd diarree gemeld bij 72 proefpersonen (13,2%) die werden behandeld met Aumseqa 110 mg. Bij 4 proefpersonen (0,7%) waren de voorvallen van graad  $\geq 3$ . De mediane tijd tot het optreden van diarree van welke graad dan ook was 27 dagen (bereik: 1 dag – 1.046 dagen) en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 13 dagen (bereik: 1 dag – 846 dagen). Drie proefpersonen (0,6%) hadden ernstige bijwerkingen in de vorm van diarree. Eén proefpersoon meldde een verstoorde kaliumbalans. Zes proefpersonen meldden hypokaliëmie van graad 3. Raadpleeg rubriek 4.2 voor specifieke aanbevelingen.

#### *Verhoogd creatininekinase (CK) in het bloed en rabdomyolyse*

In klinische onderzoeken (N = 545) werd een verhoogde CK-spiegel in bloed gemeld bij 173 proefpersonen (31,7%) die werden behandeld met Aumseqa 110 mg. Bij 41 proefpersonen (7,5%) waren de voorvallen van graad  $\geq 3$ . De mediane tijd tot het optreden van verhoogde CK-spiegel in bloed van welke graad dan ook was 64 dagen (bereik: 1 dag – 926 dagen) en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 215 dagen (4 dagen – 1156 dagen). Verhoogde CK-spiegel in bloed leidde bij 1 proefpersoon (0,2%) tot het staken van de behandeling. Gevallen van een verhoogde CK-spiegel in bloed werden beschouwd als rabdomyolyse als ze graad 3 waren met spiergerelateerde symptomen of graad 4 met of zonder spiergerelateerde symptomen. In totaal werd bij 14 proefpersonen (2,6%) die werden behandeld met Aumseqa 110 mg vastgesteld dat ze rabdomyolyse hadden. Raadpleeg de rubrieken 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

#### *Leverfunctiestoornis*

In klinische onderzoeken (N = 545) werd een leverfunctiestoornis gemeld bij 204 proefpersonen (37,4%) die werden behandeld met Aumseqa 110 mg. Bij 20 van deze proefpersonen (3,7%) waren de voorvallen van graad  $\geq 3$ . De mediane tijd tot het optreden van een leverfunctiestoornis van welke graad dan ook was 44 dagen (bereik: 1 dag – 841 dagen) en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 62 dagen (bereik: 2 dagen – 1.036 dagen). Verhogingen van ASAT en ALAT werden gemeld bij respectievelijk 118 (21,7%) en 110 (20,2%) proefpersonen. Dertien proefpersonen (2,4%) meldden een ASAT-verhoging van graad  $\geq 3$  en 5 proefpersonen (0,9%) meldden een ALAT-verhoging van

graad  $\geq 3$ . Eén proefpersoon (0,2%) meldde geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel van graad  $\geq 3$  met een tijd tot optreden van 8 dagen en een tijd tot verdwijnen van 6 dagen. Raadpleeg de rubrieken 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

#### *Veneuze trombo-embolie (VTE)*

In klinische onderzoeken (N = 545) werd VTE (waaronder diepe veneuze trombose, longembolie en veneuze trombose in de ledematen) gemeld bij 39 proefpersonen (7,2%) die werden behandeld met Aumsega 110 mg. Bij 17 proefpersonen (3,1%) waren de voorvallen van graad  $\geq 3$ . De mediane tijd tot het optreden van VTE van welke graad dan ook was 229 dagen (bereik: 8 dagen – 1.087 dagen) en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 142 dagen (bereik: 7 dagen – 830 dagen). Longembolie werd gemeld door 21 proefpersonen (3,9%), waarbij 15 (2,8%) van de voorvallen graad  $\geq 3$  waren. Veneuze trombose in de ledematen werd gemeld door 16 proefpersonen (2,9%), waarbij 2 (0,4%) van de voorvallen graad  $\geq 3$  waren. Diepe veneuze trombose werd gemeld door 9 proefpersonen (1,7%), waarbij 1 (0,2%) van de voorvallen graad  $\geq 3$  was. Daarnaast werden cerebraal infarct en cerebrale trombose gemeld bij respectievelijk 4 proefpersonen (0,7%) en 1 proefpersoon (0,2%), waarbij 3 (0,6%) van de voorvallen graad  $\geq 3$  waren. Raadpleeg de rubrieken 4.2 en 4.4 voor specifieke aanbevelingen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er is weinig ervaring met onopzettelijke overdosering met Aumsega bij mensen. De hoogste onderzochte dosis was 260 mg eenmaal daags. De mogelijke toxiciteit van Aumsega bij doses van 260 mg en hoger is onbekend. De bijwerkingen die bij een dosis van 260 mg werden waargenomen, waren voornamelijk misselijkheid en anemie.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis Aumsega. In geval van een overdosis of vermoedelijke overdosis moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd, moet de behandeling met Aumsega worden onderbroken en moeten de symptomen worden behandeld indien dit klinisch noodzakelijk is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EB11.

#### Werkingsmechanisme

Aumolertinib is een irreversibele, kleinmoleculaire tyrosinekinaseremmer (TKI) van EGFR met een remmende werking tegen EGFR TKI-sensibiliserende mutaties (respectievelijk EGFR exon 19 [Ex19Del]-deletie en EGFR L858R) en EGFR TKI-resistentiemutatie (EGFR T790M). De belangrijkste actieve metabooliet van aumolertinib, HAS-719, heeft een activiteitsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van aumolertinib.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Anti-proliferatieve activiteit*

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat aumolertinib de proliferatie van EGFR T790M-mutante kankercellijnen, waaronder NCI-H1975 (T790M/L858R) en PC9-GR (T790M/Del19), krachtig remt,

met IC50-waarden van respectievelijk 3,3 nM en 2,7 nM. Aumolertinib zorgde ook voor krachtige remming van de proliferatie van EGFR-activerende mutante kankercellijnen, waaronder HCC827 (EGFR Del19) en PC9 (EGFR Del19), met IC50-waarden van respectievelijk 3,3 nM en 4,1 nM. Aumolertinib remde slechts in geringe mate de proliferatie van de EGFR wildtype kankercellijn A431, met een IC50 van 596,6 nM.

*In vivo* leidde aumolertinib tot tumorverkleining in EGFR T790M/L858R en EGFR-activerende mutante xenotransplantaatmodellen bij muizen. Daarentegen vertoonde aumolertinib minimale remming van de tumorgroei in het A431-xenotransplantaatmodel met het wildtype EGFR.

#### *Effecten op de duur van het QTc-interval*

De potentie van Aumseqa om het QTc-interval te verlengen, werd beoordeeld bij 49 proefpersonen die Aumseqa ontvingen. Er werden seriële ECG's verzameld bij baseline, na een enkele dosis en in *steady state* om het effect van Aumseqa op QTc-intervallen te evalueren. Een concentratie-QT-analyse voorspelde een verlenging van het QTc-interval bij 110 mg van 9,06 msec met een bovengrens van 11,01 msec (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Niet eerder behandelde proefpersonen met EGFR-mutatiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC in het fase 3-onderzoek (HS-10296-03-01, AENEAS)*

De werkzaamheid en veiligheid van Aumseqa voor de behandeling van proefpersonen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR-TKI-sensibiliserende mutaties, die nog geen systemische behandeling hadden ondergaan, werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, multicentrisch fase 3-onderzoek (AENEAS) in China. Tumorweefselmonsters of bloedmonsters<sup>1</sup> moesten een van de twee veelvoorkomende EGFR-mutaties bevatten waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met EGFR-TKI-gevoeligheid (Ex19Del en/of L858R).

In totaal werden 429 proefpersonen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om Aumseqa (110 mg eenmaal daags, n = 214) of gefitinib (250 mg eenmaal daags, n = 215) te krijgen. Elke behandelingscyclus duurde 21 dagen, zonder onderbreking tussen de cycli (d.w.z. continue dosering). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van EGFR-mutaties (Ex19Del of L858R) en de aanwezigheid van hersenmetastasen bij baseline (ja of nee). De behandeling van de proefpersonen werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbaar risico voor de gezondheid van de patiënt of vrijwillige terugtrekking. Voor patiënten die gefitinib kregen, was een overstap naar open-label Aumseqa na progressie toegestaan, mits tumormonsters positief testten op de T790M-mutatie.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS), zoals beoordeeld door de onderzoeker. De secundaire eindpunten waren het objectieve responspercentage (ORR) en de duur van de respons (DoR).

De demografische en ziektekenmerken bij baseline in het AENEAS-onderzoek voor de totale populatie waren: mediane leeftijd (59,3 jaar), ≥ 65 jaar (31,5%), vrouw (62,7%), roker (nooit) (69,9%), Aziatisch (100%), tumorstadium IIIB (6,8%), tumorstadium IV (93,2%), tumortype: adenocarcinoom (98,1%), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (PS) 1 (74,8%), CZS-metastase (26,8%). Van de ingeschreven patiënten had 65,5% een Ex19DEL-mutatie en 34,5% een L858R-mutatie. Over het algemeen waren de demografische en ziektekenmerken evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen.

---

<sup>1</sup> De cobas® *EGFR Mutation Test* v2 werd gebruikt om mutaties in exonen 18, 19, 20 en 21 van het *EGFR*-gen in weefsel- en plasmamonsters te identificeren. De real-time polymerasekettingreactie (PCR)-test wordt gebruikt als aanvullend diagnostisch hulpmiddel om te helpen bij de selectie van NSCLC-proefpersonen voor behandeling met EGFR-tyrosinekinaseremmers.

In de primaire analyse (afkapdatum voor gegevensverzameling: 15 januari 2021) vertoonde Aumseqa een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de door de onderzoeker beoordeelde PFS in vergelijking met gefitinib bij de primaire analyse (mediaan respectievelijk 19,1 maanden en 9,7 maanden, hazardratio (HR) = 0,46, 95%-BI: 0,36, 0,59;  $p < 0,0001$ ). Op het moment van de primaire analyse was de mediane follow-upduur 20,5 maanden in de Aumseqa-groep en 20,7 maanden in de gefitinib-groep.

Er werd een bijgewerkte analyse uitgevoerd met een afkapdatum van 6 augustus 2021, en deze kwam overeen met de primaire analyse. De mediane follow-upduur was 26,2 maanden in de aumolertinib-groep en 26,3 maanden in de gefitinib-groep. Tabel 3 presenteert bijgewerkte gegevens voor door de onderzoeker beoordeelde PFS, ORR en DoR.

**Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten uit het AENEAS-onderzoek volgens beoordeling door de onderzoeker**

| Werkzaamheidsparameter                   | Aumseqa           | Gefitinib         |
|------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Progressievrije overleving               |                   |                   |
| Aantal proefpersonen met voorvallen (%)  | 124 (57,9)        | 171 (79,5)        |
| Mediane PFS in maanden (95%-BI)          | 19,8 (17,7; 23,4) | 9,7 (8,3; 12,5)   |
| HR (95%-BI) <sup>[1]</sup>               | 0,45 (0,35; 0,57) |                   |
| Objectief responspercentage <sup>‡</sup> |                   |                   |
| ORR, % (95%-BI)                          | 74,8 (68,4; 80,4) | 72,1 (65,6; 78,0) |
| Volledige respons (%)                    | 1 (0,5)           | 1 (0,5)           |
| Gedeeltelijke respons (%)                | 159 (74,3)        | 154 (71,6)        |
| Duur van respons <sup>‡</sup>            |                   |                   |
| Mediane DoR in maanden (95%-BI)          | 19,2 (15,5; 22,1) | 8,3 (6,9; 11,1)   |

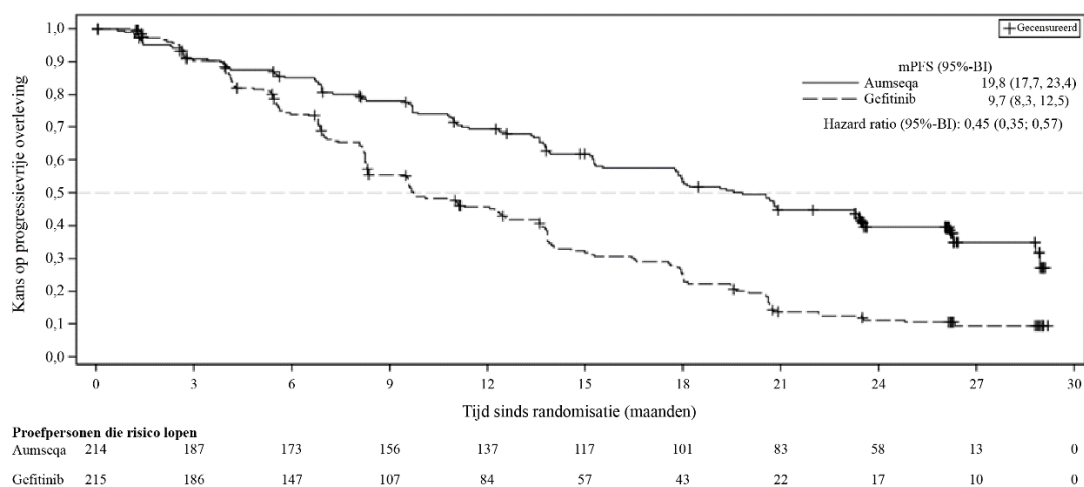
Opmerking: [1] Gestratificeerd proportioneel hazardmodel volgens Cox.

BI: betrouwbaarheidsinterval, HR: hazardratio, NA: niet van toepassing/niet beschikbaar

<sup>‡</sup> Gegevens voor ORR en DoR gebaseerd op onbevestigde respons.

Figuur 1 toont een Kaplan-Meier-grafiek van door de onderzoeker beoordeelde PFS in het AENEAS-onderzoek.

**Figuur 1. Kaplan-Meier-schattingen van door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS) in het AENEAS-onderzoek<sup>\*§</sup>**



<sup>\*</sup>Volledige analyseset (FAS)

<sup>§</sup>. De afkapdatum voor gegevensverzameling is 6 augustus 2021

In een daaropvolgende analyse met een afkapdatum van 30 september 2022 waren in totaal 109 proefpersonen (50,9%) in de aumolertinib-behandelingsgroep en 126 proefpersonen (58,6%) in de

gefitinib-behandelingsgroep overleden. De mediane OS op de bijgewerkte afkapdatum was 39,16 maanden in de aumolertinib-groep en 31,15 maanden in de gefitinib-groep.

#### CZS-analyse (post-hoc)

Van de 429 proefpersonen hadden 106 proefpersonen (51 in de Aumsega-groep en 55 in de gefitinib-groep) bij baseline hersenmetastasen die door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) waren vastgesteld en bevestigd. In deze groep proefpersonen, met uitsluiting van 7 proefpersonen die binnen 3 maanden na aanvang van de studiebehandeling radiotherapie kregen, was de ORR 60,4% (95%-BI: 45,3, 74,2) voor Aumsega versus 47,1% (95%-BI: 32,9, 61,5) voor gefitinib.

#### *Eerder behandelde proefpersonen met EGFR-mutatiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC in het fase 1/2-onderzoek HS-10296-12-01 (APOLLO)*

Het onderzoek HS-10296-12-01 (APOLLO), deel 3 (dosisuitbreiding) van een open-label, eenarmig onderzoek, evalueerde de veiligheid en werkzaamheid van Aumsega bij de aanbevolen dosis van 110 mg eenmaal daags bij proefpersonen die positief waren voor de T790M-mutatie. Proefpersonen moesten positief zijn voor de T790M-mutatie op basis van centraal laboratoriumonderzoek<sup>2</sup> van een biopsiemonster dat was genomen na ziekteprogressie na de meest recente EGFR-TKI-behandeling. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was ORR, zoals beoordeeld door de ICR.

Proefpersonen (n = 244) in de leeftijd van 27 tot 87 jaar (mediaan 61,0 jaar, waarbij 37,3% van de proefpersonen  $\geq$  65 jaar was) kregen Aumsega eenmaal daags. Hiervan waren 142 (58,2%) vrouw en 102 (41,8%) man; 178 (73,0%) hadden nooit gerookt; 4 waren actieve rokers (1,6%) en 62 (25,4%) waren gestopt met roken. De tumoren van alle proefpersonen hadden de T790M-mutatie, waaronder 155 proefpersonen (63,5%) met een exon 19-deletie, 85 proefpersonen (34,8%) met een L858R-mutatie en 4 proefpersonen (1,6%) met andere EGFR-mutaties. Vijfentachtig (85) proefpersonen (34,8%) hadden een ECOG PS-score van 0 en 159 (65,2%) hadden een score van 1. Negentig (90) proefpersonen (36,9%) hadden hersenmetastasen.

De door de IRC beoordeelde ORR was 65,6% (95%-BI: 59,2, 71,5) voor de primaire analyse. Met een aanvullende langetermijnfollow-up van 31 maanden na de primaire analyse was de door de IRC beoordeelde ORR 68,9% (95%-BI: 62,6, 74,6). In langetermijnanalyses werd een mediane DoR van 15,1 maanden (95%-BI: 12,9, 16,6) volgens de IRC gemeld.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Aumsega in alle subgroepen van pediatrische patiënten met longkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening werd aumolertinib snel geabsorbeerd en de mediane piekplasmaconcentratie werd 4 tot 6 uur na enkelvoudige of meervoudige dosering bereikt. De mediane piekplasmaconcentraties van de primaire actieve metaboliet HAS-719 werden 4 tot 6 uur na toediening waargenomen bij meervoudige dosering. De blootstelling aan aumolertinib en HAS-719 (AUC) en de  $C_{max}$  namen iets minder dan evenredig toe in het doseringsbereik van 55 tot 220 mg. Steady-state concentraties van aumolertinib werden bereikt in 8 dagen, met een ongeveer 1,8-voudige accumulatie in AUC na

---

<sup>2</sup> De cobas® *EGFR Mutation Test* v2 werd gebruikt om mutaties in exonen 18, 19, 20 en 21 van het *EGFR*-gen in weefsel- en plasmamonsters te identificeren. De realtime polymerasekettingreactie (PCR)-test wordt gebruikt als aanvullend diagnostisch hulpmiddel om te helpen bij de selectie van NSCLC-proefpersonen voor behandeling met EGFR-tyrosinekinaseremmers.

eenmaaldaagse toediening. Steady-state concentraties van HAS-719 werden bereikt in 15 dagen, met een ongeveer 4,6-voudige accumulatie in AUC na eenmaaldaagse toediening van aumolertinib.

De farmacokinetische parameters van aumolertinib en HAS-719 bij meervoudige dosering zijn weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5. Farmacokinetische parameters van aumolertinib en HAS-719 bij meervoudige dosering na orale toediening van aumolertinib 110 mg bij volwassenen met NSCLC**

| <b>Parameter*</b>      | <b>Aumolertinib<br/>Gemiddelde (% CV)<br/>(N = 237)</b> | <b>HAS-719<br/>Gemiddelde (% CV)<br/>(N = 237)</b> |
|------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| $C_{\max}$ (ng/ml)     | 353 (53)                                                | 118 (37)                                           |
| $AUC_{\tau}$ (ng×u/ml) | 6602 (53)                                               | 2468 (36)                                          |
| $C_{\min}$ (ng/ml)     | 223 (58)                                                | 87,4 (38)                                          |

\* Gebaseerd op niet-compartmentele analyse uit deel 3 (dosisuitbreiding) van het fase 1/2-onderzoek

$AUC_{\tau}$  = oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot het einde van het doseringsinterval,  $C_{\max}$  = maximale concentratie,  $C_{\min}$  = laagste concentratie, CV = variatiecoëfficiënt

#### *Effecten van voedsel*

Op basis van een klinisch farmacokinetisch onderzoek heeft voedsel geen klinisch significante invloed op de biologische beschikbaarheid van aumolertinib (de AUC nam met 20% toe [90%-BI: 10, 30] zonder verandering in  $C_{\max}$ ).

#### Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het schijnbare distributievolume van aumolertinib bij proefpersonen met NSCLC in *steady state* 875 l. De plasma-eiwitbinding van aumolertinib en HAS-719 *in vitro* is hoog ( $\geq 99,5\%$ ). Aumolertinib bleek *in vitro* bij klinisch relevante concentraties zowel aan albumine als aan  $\alpha$ -zuur-glycoproteïne te binden, zonder concentratieafhankelijkheid. De bloed/plasma-verhouding van aumolertinib bij mensen was  $< 1$ , wat wijst op een beperkte verdeling naar rode bloedcellen.

#### Biotransformatie

Aumolertinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450-iso-enzym CYP3A4, met een kleinere bijdrage van CYP3A5, CYP1A2 en CYP2A6. HAS-719 is een actieve belangrijke circulerende metaboliet die wordt gevormd via N-demethylering.

#### Eliminatie

Na eenmalige orale toediening van een dosis van 110 mg aumolertinib bij mensen werd ongeveer 85% van de toegediende dosis als aumolertinib en metabolieten hiervan via de ontlasting uitgescheiden, terwijl ongeveer 5% van de dosis via de urine werd uitgescheiden. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van aumolertinib en HAS-719 bedroeg respectievelijk ongeveer 31 en 55 uur.

#### Overige informatie over geneesmiddelinteracties

##### *Interacties met transporteiwitten*

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat aumolertinib geen substraat is van OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 en MATE2-K.

Op basis van in-vitro-onderzoeken remde aumolertinib de transporteiwitten OATP1B3, OAT3, MATE2-K of het galzoutexporteiwit (BSEP) niet. Aumolertinib is *in vitro* een zwakke remmer van de transporteiwitten OATP1B1, OAT1 en OCT2. Gezien de  $C_{\max}$  voor aumolertinib na een eenmalige dagelijkse dosis van 110 mg, wordt niet verwacht dat geneesmiddelinteracties tussen aumolertinib en OATP1B1-, OAT1- en OCT2-substraten klinisch relevant zijn.

Op basis van in-vitro-onderzoeken is aumolertinib een substraat van de transporteiwitten P-gp en BCRP.

Op basis van in-vitro-onderzoeken is aumolertinib een remmer van BCRP. Op basis van een fysiologisch gebaseerde farmacokinetische analyse worden echter geen klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen aumolertinib en BCRP-substraten verwacht.

#### *Interacties met geneesmiddelmetaboliserende enzymen*

Op basis van in-vitro-onderzoeken remde aumolertinib de belangrijkste menselijke cytochroom P450-enzymen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 [2 substraten]) niet.

*In vitro* induceerde aumolertinib CYP1A2-expressie, maar er wordt niet verwacht dat dit effect klinisch relevant is. *In vitro* induceerde aumolertinib CYP3A4-expressie en was het een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A. In een klinisch onderzoek verminderde Aumolertinib de blootstelling aan midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) met ongeveer 27% en wordt daarom beschouwd als een zwakke inductor van CYP3A (zie rubriek 4.5).

Aumolertinib bleek *in vitro* een remmer te zijn van UGT1A1 en UGT2B7. Gezien de  $C_{max}$ -concentraties in *steady state* na een dagelijkse dosis van 110 mg is dit waarschijnlijk niet klinisch relevant. Interacties in de darmen kunnen niet worden uitgesloten, maar de klinische impact hiervan is onbekend.

#### Speciale populatie

##### *Leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en etniciteit*

In een farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch significante verbanden vastgesteld tussen blootstelling in *steady state* ( $AUC_{ss}$ ) en de leeftijd (bereik: 27 tot 89 jaar), het geslacht (60% vrouw), de etniciteit en het lichaamsgewicht (bereik: 37 tot 106 kg) van de patiënt.

De meerderheid van de gezonde vrijwilligers en proefpersonen in onderzoeken tot nu toe had een Han-Chinese etnische achtergrond. Uit gegevens van een farmacokinetisch overbruggingsonderzoek met een enkele dosis bij gezonde vrijwilligers bleek echter dat er geen klinisch significante verschillen waren in de farmacokinetiek van aumolertinib tussen Chinese en niet-Chinese proefpersonen (waaronder witte, zwarte/Afro-Amerikaanse en Latijns-Amerikaanse proefpersonen). In een aanvullend farmacokinetisch onderzoek in *steady state* bij Europese proefpersonen met NSCLC werden geen klinisch significante verschillen gevonden tussen Chinese en niet-Chinese (witte) proefpersonen wat betreft de farmacokinetiek van aumolertinib en de metaboliet HAS-719.

##### *Leverfunctiestoornis*

Metabolisme in de lever is de belangrijkste route voor de klaring van aumolertinib, en CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat de biotransformatie van aumolertinib katalyseert. In klinische onderzoeken waren  $C_{max}$  en AUC met respectievelijk maximaal 54% en 31% verminderd bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis en met ongeveer 64% en 50% bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis, vergeleken met gezonde controlegroepen. Er werden echter geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan ongebonden aumolertinib waargenomen bij proefpersonen met een lichte (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werd geen effect van de leverfunctie (beoordeeld aan de hand van de leverfunctiemarkers ASAT, ALAT, albumine, totaal bilirubine en de categorie van de leverfunctiestoornis volgens de *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* [NCI-ODWG]) op de blootstelling aan aumolertinib vastgesteld.

### *Nierfunctiestoornis*

Gegevens uit klinische onderzoeken wijzen erop dat de renale klaring van aumolertinib verwaarloosbaar is. Derhalve wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van aumolertinib wordt veranderd door een verminderde nierfunctie.

In een farmacokinetische populatieanalyse waren de blootstelling aan aumolertinib en HAS-719 vergelijkbaar bij proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 60 tot 90 ml/min), proefpersonen met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq$  90 ml/min). Aumolertinib is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $<$  30 ml/min) of terminaal nierfalen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De belangrijkste bevindingen die werden waargenomen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering bij ratten en/of honden bestonden uit effecten op de huid, het maag-darmkanaal, de mond, de ogen, de mannelijke borstklier, de lever en de longen, die consistent waren met de farmacologie van EGFR-remming. De waargenomen bevindingen leverden geen veiligheidsmarges op met betrekking tot een klinisch relevante blootstelling. De doelorgaan toxiciteiten bij getolereerde doses herstelden zich over het algemeen volledig of gedeeltelijk tijdens of aan het einde van de herstelfase van de chronische toxiciteit.

Niet-klinische gegevens wijzen erop dat aumolertinib en de metaboliet (HAS-719) het h-ERG-kanaal remmen en dat QTc-verlengende effecten niet kunnen worden uitgesloten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met aumolertinib. Uit de resultaten van in-vitro-onderzoek blijkt dat aumolertinib naar verwachting niet fototoxisch is.

### Reproductietoxiciteit

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten, waarbij de toediening voor de implantatie werd gestart, werd bij 100 mg/kg een afname van het gemiddelde aantal corpora lutea, implantatieplaatsen en levende foetussen waargenomen, evenals een toename van verlies na implantatie. Er werden geen behandelingsgerelateerde veranderingen in de spermaparameters waargenomen. Ook gelet op enkele gepubliceerde gegevens waarin subfertiliteit wordt gemeld bij muizen zonder EGFR-expressie, kan de vruchtbaarheid van vrouwen worden aangetast door behandeling met aumolertinib. De blootstellingsniveaus bij een dosis van 30 mg/kg, waarvan is aangetoond dat deze geen effect heeft op de vruchtbaarheid van ratten, zijn vergelijkbaar met die welke bij patiënten worden bereikt bij de maximaal aanbevolen dosis.

In een onderzoek naar de embryonale/foetale ontwikkeling bij ratten werden bij doses tot 100 mg/kg (wat overeenkomt met 3,4 keer de klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen) geen effecten van aumolertinib op de embryonale/foetale ontwikkeling waargenomen.

In een onderzoek naar de embryonale/foetale ontwikkeling bij konijnen kregen de dieren doses van 5 tot 30 mg/kg/dag toegediend, wat overeenkomt met blootstellingsniveaus die lager zijn (0,1 tot 0,6 keer) dan die welke bij patiënten worden bereikt bij de maximaal aanbevolen dosis. Bij alle dosisniveaus werd maternale toxiciteit waargenomen: maternale sterfte en spontane abortus werden vooral bij  $\geq$  15 mg/kg waargenomen en vroeggeboorte vooral bij 30 mg/kg. Bij alle doseringen werd foetale letaliteit waargenomen, met een afname van het aantal levende foetussen bij 30 mg/kg. Onderzoek van de foetussen toonde behandelingsgerelateerde effecten op de ontwikkeling van het foetale borstbeen (een lagere ossificatiesnelheid bij alle doses en een lager aantal borstbeenwervels bij  $\geq$  15 mg/kg), evenals een toename van afwijkingen in de vertakking van de slagaders (bij alle doses).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumzetmeelglycolaat (type a)  
Lactose  
Natriumstearylumaraat (E485)  
Magnesiumstearaat (E572)

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk (E553b)  
IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in het oorspronkelijke flesje ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Wit flesje van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een aluminium, door warmte-inductie verzegelde kindveilige sluiting, een droogmiddelhouder met silicagel binnenin, en een witte dop van polypropyleen (PP).

Elk flesje bevat 60 filmomhulde tabletten.

Elke doos bevat één flesje.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/2006/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12

8448 CN, Heerenveen

Nederland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aumseqa 55 mg filmomhulde tabletten  
aumolertinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat aumolertinibmesylaat overeenkomend met 55 mg aumolertinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik het droogmiddel niet in en haal het niet uit het flesje.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in het oorspronkelijke flesje ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
79539 Loerrach  
Duitsland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/2006/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

aumseqa 55 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aumseqa 55 mg filmomhulde tabletten  
aumolertinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat aumolertinibmesylaat overeenkomend met 55 mg aumolertinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in het oorspronkelijke flesje ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
79539 Loerrach, Duitsland

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/2006/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Aumseqa 55 mg filmomhulde tabletten** aumolertinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Aumseqa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Aumseqa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Aumseqa bevat de werkzame stof aumolertinib. Deze stof hoort bij een groep geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers worden genoemd en die worden gebruikt voor de behandeling van kanker. Aumseqa wordt gebruikt voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker bij volwassenen die bepaalde veranderingen (mutaties) hebben in het gen dat codeert voor EGFR (epidermale groeifactorreceptor).

Aumseqa wordt gebruikt als uw kanker lokaal gevorderd is of zich heeft uitgezaaid naar andere delen van uw lichaam. Het kan worden gebruikt:

- als het eerste geneesmiddel dat u voor uw kanker krijgt wanneer uw kanker mutaties heeft die activerende EGFR-mutaties worden genoemd, of
- als u al voor uw kanker bent behandeld met andere proteïnekinaseremmers en uw kanker veranderd is door een mutatie die EGFR T790M heet.

#### **Hoe werkt Aumseqa?**

In longkankercellen is het EGFR-eiwit vaak overactief door genmutaties, waardoor kankercellen ongecontroleerd groeien. Aumseqa werkt door EGFR te blokkeren wanneer het specifieke mutaties bevat. Dit kan helpen om de groei van uw longkanker te vertragen of te stoppen. Het kan ook helpen om de tumor kleiner te maken.

Heeft u vragen over hoe dit geneesmiddel werkt? Of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft of had:
  - o een hartritmestoornis, zoals een te snelle hartslag of onregelmatige hartslag of een ziekte die QT-verlenging wordt genoemd;
  - o directe familieleden met een te snel hartritme of onregelmatig hartritme of directe familieleden die plotseling zijn overleden aan hartproblemen.

Neem contact op met uw arts als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u een longontsteking heeft gehad;
- als u hartproblemen of een verhoogde bloeddruk heeft gehad – uw arts zal u nauwlettend controleren;
- als u een bloedstolsel in een bloedvat heeft gehad;
- als u eerder nier- of leverziektes heeft gehad – uw arts zal testen hoe goed uw nieren en lever werken. Het kan zijn dat uw arts uw nieren en lever tijdens de behandeling blijft controleren.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Neem tijdens het gebruik van dit geneesmiddel meteen contact op met uw arts:

- als u plotseling problemen krijgt met ademen samen met hoesten of koorts;
- als u last heeft van een snelle of onregelmatige hartslag, duizelig bent, een licht gevoel in het hoofd heeft, een onprettig gevoel heeft op de borst, kortademig bent of flauwvalt;
- als u ernstige diarree heeft of moet overgeven;
- als u last heeft van onverklaarbare spierpijn, gevoelige of zwakkere spieren, of moeite met het bewegen van uw armen of benen. Of als u donkerbruine urine heeft of minder moet plassen. Dit kunnen tekenen zijn dat uw spieren ernstig ontstoken zijn.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Aumseqa mag niet gebruikt worden door kinderen of jongeren, omdat niet bekend is of Aumseqa veilig is en goed werkt bij personen jonger dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Aumseqa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekocht. Aumseqa kan namelijk de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van Aumseqa beïnvloeden.

Aumseqa kan ervoor zorgen dat de volgende geneesmiddelen minder goed werken en/of kan de bijwerkingen van deze geneesmiddelen erger maken. Ook kunnen deze geneesmiddelen de bijwerkingen van Aumseqa beïnvloeden. Vraag uw arts of apotheker om advies over de geneesmiddelen die u gebruikt, vooral:

- verapamil – gebruikt voor een hoge bloeddruk en om pijn op de borst onder controle te houden
- posaconazol, itraconazol, voriconazol, ketoconazol, fluconazol – gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- ritonavir, cobicistat, nelfinavir, lopinavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids
- claritromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- dabigatran – gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.
- fexofenadine – gebruikt voor de behandeling van allergieklachten
- digoxine – gebruikt bij een onregelmatige hartslag of andere hartproblemen

- colchicine – gebruikt om de klachten van jicht te verlichten
- nefazodon – gebruikt voor de behandeling van depressie
- metformine – gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2

De volgende geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Aumseqa minder goed werkt. Vraag uw arts of apotheker om advies over de geneesmiddelen die u gebruikt:

- fenytoïnenatrium, carbamazepine, fenobarbital – gebruikt bij epileptische aanvallen.
- rifampicine, rifabutine – gebruikt bij tuberculose en voor de behandeling van bacteriële hersenvliesontsteking.
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt bij depressie.
- bosentan – gebruikt bij hoge bloeddruk in de longen.
- mitotaan – gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Cushing.
- efavirenz – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids.

Als u een van de hierboven genoemde geneesmiddelen gebruikt, vertel dit dan aan uw arts voordat u Aumseqa inneemt.

Uw arts zal de geschikte behandelingsopties met u bespreken.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Probeer geen grapefruitsap te drinken tijdens het gebruik van Aumseqa, omdat dit de bijwerkingen erger kan maken.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Omdat er een risico bestaat dat Aumseqa schadelijk is voor een ongeboren baby, mag u niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens de behandeling en tot 4 weken na afloop van de behandeling met Aumseqa een goed werkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat u niet zwanger wordt. Dit komt omdat dit geneesmiddel nog een tijdje in uw lichaam kan blijven.

Aumseqa kan ervoor zorgen dat de pil minder goed werkt. Bespreek met uw arts welke methode om niet zwanger te raken voor u het meest geschikt is.

Als u tijdens de behandeling toch zwanger wordt, neem dan meteen contact op met uw arts. Uw arts zal samen met u beslissen of u Aumseqa moet blijven gebruiken.

#### Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is namelijk niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt en of dit een risico voor uw baby vormt. Borstvoeding moet worden gestopt tijdens behandeling met Aumseqa en tot 4 weken nadat u gestopt bent met de behandeling met Aumseqa.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Aumseqa heeft een kleine invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt bedienen. U kunt zich vermoeid en duizelig voelen. Als u zich vermoeid en/of duizelig voelt, mag u niet rijden en geen machines bedienen totdat de klachten zijn verdwenen.

### **Aumseqa bevat lactose**

Aumseqa bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

### **Aumseqa bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen dosis is 1 keer per dag twee tabletten van 55 mg.

Als het nodig is kan uw arts uw dosis verlagen tot 1 tablet van 55 mg per dag of uw behandeling tijdelijk stoppen. Het is belangrijk dat u uw arts vertelt over de bijwerkingen die u heeft.

#### Hoe neemt u dit middel in?

- Aumsega-tabletten worden via de mond ingenomen.
- Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. De tabletten mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd, omdat ze zijn gemaakt om in hun geheel te worden doorgeslikt.
- De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Neem Aumsega elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Vertel het uw arts, verpleegkundige of apotheker als u moeite heeft met het doorslikken van tabletten.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan zou moeten, vertel het dan meteen aan uw arts of apotheker. U heeft mogelijk medische hulp nodig.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Moet u binnen 12 uur uw volgende dosis innemen? Sla de vergeten dosis dan over en neem uw volgende normale dosis op het geplande tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis (dus 2 keer 2 tabletten) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Het is belangrijk om dit geneesmiddel elke dag in te nemen, zolang uw arts het u voorschrijft. Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

**Als u een van de volgende bijwerkingen heeft, stop dan met het gebruik van het geneesmiddel en zoek meteen medische hulp:**

#### **Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Ontsteking van de longen. Aumsega kan ontsteking van de longen (interstitiële longziekte, pneumonitis) veroorzaken, wat bij sommige mensen dodelijk kan zijn. Klachten kunnen zijn:
  - o plotseling moeite hebben met ademen, samen met hoesten en koorts
  - o kortademig zijn in rust of meer kortademig worden bij inspanning
  - o droge hoest die niet verdwijnt.

- Bloedstolsels. Aumseqa kan een bloedstolsel in uw longen veroorzaken (longembolie). De klachten kunnen sterk variëren en zijn onder meer:
  - o kortademig zijn
  - o pijn op de borst
  - o bloed ophoesten

Bloedstolsels kunnen zich ook in andere delen van uw lichaam vormen. De tekenen en klachten zijn onder meer:

- o snelle of onregelmatige hartslag
  - o licht gevoel in het hoofd
  - o meer zweten dan normaal
  - o koorts
  - o pijn of zwelling in de benen
  - o klamme huid
- Veranderingen in het hartritme. Aumseqa kan de elektrische activiteit in het hart beïnvloeden, wat bij sommige mensen kan leiden tot een mogelijk ernstige hartziekte. Dit kan leiden tot:
    - o een zeer snelle of onregelmatige hartslag waardoor u kunt flauwvallen
    - o duizelig zijn
    - o licht gevoel in het hoofd
    - o onprettig gevoel op de borst
    - o kortademig zijn
 Het risico op hartritmestoornissen kan groter zijn bij mensen met een bestaande hartziekte of die andere geneesmiddelen gebruiken.
  - Spierontsteking en spierbeschadiging. Aumseqa kan ontsteking of afbraak van uw spierweefsel veroorzaken, wat vervolgens kan leiden tot nierschade. De klachten van spierbeschadiging zijn onder andere:
    - o onverklaarbare spierpijn, gevoelige of zwakkere spieren,
    - o moeite met het bewegen van uw armen of benen,
    - o donkerbruine urine,
    - o of minder plassen.

#### **Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):**

- *Hartfalen of problemen met uw hartspier.* Aumseqa kan ervoor zorgen dat uw hart minder goed bloed pompt. Teken en klachten zijn onder andere:
  - o versnelde hartslag
  - o kortademig zijn in rust
  - o vermoeid en uitgeput zijn
  - o zwelling in de benen, enkels en voeten

Het risico op deze hartproblemen kan groter zijn bij mensen met een bestaande hartziekte of die andere geneesmiddelen gebruiken.

Stop met het gebruik van Aumseqa en neem meteen contact op met een arts of verpleegkundige als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen heeft.

#### **Overige bijwerkingen**

##### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):**

- een ongewoon hoge hoeveelheid van leverenzymen die aspartaat-aminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) worden genoemd – deze zijn normaal gesproken in kleine hoeveelheden in het bloed aanwezig; een verhoging kan een teken zijn van een ongezonde of beschadigde lever.
- bloedarmoede – een toestand waarbij er niet genoeg gezonde rode bloedcellen zijn om voldoende zuurstof naar de weefsels van uw lichaam te brengen
- hoesten, loopneus, keelpijn door een infectie in de bijholten, amandelen of keel

- een branderig gevoel tijdens het plassen, vaak moeten plassen, vaak aandrang voelen om te plassen, pijn of druk in de rug of onderbuik, bloed in de urine, troebele, donkere of vreemd of sterk ruikende urine, soms met bloed erbij
- minder bloedplaatjes – dit zijn bloedcellen die helpen bij de bloedstolling
- minder witte bloedcellen – minder cellen die ziektes bestrijden
- diarree
- meer bilirubine in het bloed – dit kan een teken zijn van een ongezonde of beschadigde lever
- meer creatinefosfokinase (CPK) in het bloed, wat een teken kan zijn van spierbeschadiging
- meer creatinine in het bloed, wat een teken kan zijn van een nierprobleem
- minder natrium of kalium in uw bloed. Dit kan ervoor zorgen dat u misselijk wordt en moet overgeven, hoofdpijn krijgt, verward, rusteloos en prikkelbaar wordt, zwakke spieren of krampen krijgt, in coma raakt of toevallen krijgt
- zweren in de mond
- huiduitslag
- jeuk – een onaangenaam gevoel op de huid waardoor u de neiging heeft om te krabben.
- overgeven

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- bloeddruk hoger dan normaal
- veel meer urinezuur in het bloed dan normaal, wat kan leiden tot gezwollen en pijnlijke gewrichten
- verminderde eetlust
- droge ogen, wazig zien
- meer lactaatdehydrogenase in het bloed – dit kan een teken zijn van een bepaalde soort weefselbeschadiging of ziekte.
- meer gamma-glutamyltransferase, wat kan wijzen op een lever-, alvleesklier- of nierprobleem
- minder lymfocyten – een lager aantal witte bloedcellen, waardoor uw lichaam infecties mogelijk minder goed kan bestrijden
- misselijk zijn
- meer eiwitten in de urine, wat kan leiden tot schuimige urine en kan wijzen op een nierprobleem.
- droge huid
- jeukende, rode huiduitslag
- zwelling en pus rond de nagels, verdikte of verkleurde nagels
- bronchitis, longontsteking – infectie van de longen.
- bindvliesontsteking – infectie van de ogen.

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- oogpijn of het gevoel dat er iets in uw oog zit
- rode ogen
- veranderingen in het oogwit, waardoor u niet scherp kunt zien
- gezwollen ooglid/oogleden
- rode, gevoelige bultjes op de huid
- roodheid, zwelling en pijn op de handpalmen en/of voetzolen
- puistjes rond een haar of haarzakje

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de bovenstaande bijwerkingen heeft.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het flesje na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in het oorspronkelijke flesje ter bescherming tegen vocht.

Het flesje met tabletten moet een droogmiddel bevatten dat helpt om de tabletten droog te houden. Als dit ontbreekt of als de aluminium verzegeling onder de dop open of gebroken is wanneer u het flesje voor het eerst opent, neem dan contact op met uw apotheker. Uw apotheker zal u adviseren over wat u moet doen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aumolertinib. Elke filmomhulde tablet bevat aumolertinibmesylaat overeenkomend met 55 mg aumolertinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat (type a), lactose, natriumstearyl fumarate (E485), magnesiumstearaat (E572), polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk (E553b) en ijzeroxide geel (E172) (zie rubriek 2).

### Hoe ziet Aumseqa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn 7 mm groot, rond, aan beide zijden bolvormig en geel. Op de ene kant zijn de tabletten gegraveerd met 'E1', de andere kant is glad.

Elke doos bevat 1 plastic flesje met 60 filmomhulde tabletten en een droogmiddel. Slik het droogmiddel niet in. Haal het niet uit het flesje.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.