

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aumseqa 55 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera aumolertynibu mesylan odpowiadający 55 mg aumolertynibu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 15,3 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnożółta, 7 mm, okrągła tabletka o natychmiastowym uwalnianiu z wytłoczonym napisem „E1” z jednej strony i gładka na odwrocie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aumseqa w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym EGFR (wybór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2).
- leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR (wybór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Aumseqa powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

#### Wybór pacjentów

Status mutacji EGFR w materiale z guza lub próbkach osocza należy ocenić za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* oznaczonego znakiem CE, przeznaczonego do tego celu. Jeśli nie jest dostępny wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* oznaczony znakiem CE, należy zastosować alternatywny, zwalidowany test (patrz punkt 4.4).

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Aumseqa to 110 mg (2 tabletki po 55 mg) raz na dobę.

Przyjmowanie produktu leczniczego należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

#### *Pominięta dawka*

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Aumseqa należy przyjąć ją tego samego dnia, jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej przez pacjenta. Jeśli następna zaplanowana dawka ma być jednak przyjęta w ciągu 12 godzin, pominiętą dawkę należy pominąć. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### *Wydłużenie odstępu QTc*

Elektrokardiogram (EKG) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej raz w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nieprawidłowości w odstępie QTc należy leczyć niezwłocznie (patrz tabela 1 i punkt 4.4).

#### *Niewydolność serca*

W przypadku pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i schorzeniami, które mogą wpływać na frakcję wyrzutową lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) należy monitorować czynność serca, przeprowadzając co najmniej ocenę LVEF przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia produktem leczniczym Aumseqa (patrz punkt 4.4).

#### *Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4*

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak sok grejpfrutowy, klarytromycyna, itrakonazol lub lopinawir), należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Aumseqa z 110 mg do 55 mg (patrz punkt 4.5).

#### *Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych*

W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie dawki lub zakończenie stosowania na stałe.

Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, należy ją zmniejszyć z dawki 110 mg (2 tabletki) do dawki 55 mg (1 tabletka), przyjmowanej raz na dobę.

W tabeli 1 przedstawiono wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych.

**Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Aumseqa z powodu działań niepożądanych**

| <b>Działanie niepożądane</b> | <b>Nasilenie</b>                                    | <b>Modyfikacja dawki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Śródmiąższowa choroba płuc   | Dowolnego stopnia                                   | Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumseqa.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wydłużenie odstępu QTc       | Wydłużenie odstępu QTc >480 do ≤500 ms (stopnia 2.) | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Aumseqa na okres do 2 tygodni.<br><br>Jeśli odstęp QTc nie powrócił do wartości ≤480 ms, zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumseqa.<br><br>Jeśli odstęp QTc powróci do wartości ≤480 ms lub w granicach 30 ms od wartości początkowej, należy wznowić leczenie dawką 110 mg. |

|                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       | <p>Monitorować EKG co najmniej raz w tygodniu przez 2 tygodnie po powrocie do wartości <math>\leq 480</math> ms.</p> <p>Monitorować i uzupełniać poziom elektrolitów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>Dokonać przeglądu i dostosować dawkowanie jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstępow QTc (patrz punkt 4.5).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Wydłużenie odstępu QTc <math>&gt;500</math> ms lub <math>&gt;60</math> ms od wartości początkowej (stopnia 3.)</p> | <p>Przerwać stosowanie produktu leczniczego Aumsega na okres do 2 tygodni.</p> <p>Jeśli odstępow QTc nie powrócił do <math>\leq 480</math> ms lub w granicach 30 ms od wartości początkowej, zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumsega.</p> <p>Jeśli odstępow QTc powróci do wartości <math>\leq 480</math> ms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowić leczenie dawką 110 mg w przypadku pierwszego wystąpienia.</li> <li>• wznowić leczenie dawką 55 mg w przypadku drugiego wystąpienia lub pierwszego wystąpienia u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4). Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumsega, jeśli objawy przedmiotowe/podmiotowe występują ponownie w dowolnym momencie podczas stosowania zmniejszonej dawki (55 mg).</li> </ul> <p>Monitorować EKG co najmniej raz w tygodniu przez 2 tygodnie po powrocie odstępu QTc do wartości <math>\leq 480</math> ms.</p> <p>Monitorować i uzupełniać poziom elektrolitów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>Dokonać przeglądu i dostosować dawkowanie jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstępow QTc (patrz punkt 4.5).</p> |

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | Wydłużenie związane z wystąpieniem zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes, polimorficznego częstoskurczu komorowego lub objawów przedmiotowych/podmiotowych innych ciężkich zaburzeń rytmu serca | Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumseą.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Niewydolność serca                                                                             | Bezobjawowe, bezwzględne zmniejszenie LVEF >10% od wartości początkowej lub poniżej 50%                                                                                                                | <p>Przerwać stosowanie produktu leczniczego Aumseą na okres do 2 tygodni.</p> <p>Jeśli LVEF powróci do wartości początkowej lub <math>\geq 50\%</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wznowić leczenie dawką 110 mg w przypadku pierwszego wystąpienia.</li> <li>wznowić leczenie dawką 55 mg w przypadku drugiego wystąpienia. Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumseą, jeśli objawy przedmiotowe/podmiotowe występują ponownie w dowolnym momencie podczas stosowania zmniejszonej dawki (55 mg).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                | Objawowa zastoinowa niewydolność serca                                                                                                                                                                 | Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumseą.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (ang. creatine phosphokinase, CPK)/rabdomioliza | Stopnia 3. z objawami mięśniowymi (np. tkliwość mięśni, drżenie mięśni lub bóle mięśni)                                                                                                                | <p>Przerwać stosowanie produktu leczniczego Aumseą na okres do 2 tygodni.</p> <p>Jeśli objawy mięśniowe ustąpią, a zwiększenie aktywności CPK we krwi wynosi <math>\leq</math> stopnia 3.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wznowić leczenie dawką 110 mg w przypadku pierwszego wystąpienia.</li> <li>wznowić leczenie dawką 55 mg w przypadku drugiego wystąpienia. Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumseą, jeśli objawy przedmiotowe/podmiotowe występują ponownie w dowolnym momencie podczas stosowania zmniejszonej dawki (55 mg).</li> </ul> <p>Jeśli objawy mięśniowe nie ustąpią, a zwiększenie aktywności CPK nie poprawi się do <math>\leq</math> stopnia 2., należy na stałe zakończyć stosowanie produktu leczniczego Aumseą.</p> |
|                                                                                                | Stopnia 4. z objawami mięśniowymi lub bez takich objawów (np. tkliwość mięśni, drżenie mięśni lub bóle mięśni)                                                                                         | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Aumseą na okres do 2 tygodni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                            |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                   | <p>Jeśli objawy mięśniowe ustąpią, a zwiększenie aktywności CPK we krwi wynosi <math>\leq</math>stopnia 3., wznowić leczenie dawką 55 mg w przypadku pierwszego wystąpienia. Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumsega, jeśli objawy przedmiotowe/podmiotowe występują ponownie w dowolnym momencie podczas stosowania tej dawki.</p> <p>Jeśli objawy mięśniowe nie ustąpią, a zwiększenie aktywności CPK pozostanie <math>\geq</math>stopnia 3., należy na stałe zakończyć stosowanie produktu leczniczego Aumsega.</p>                                                                                                                                                |
| Inne działania niepożądane | $\geq$ stopnia 3. | <p>Przerwać stosowanie produktu leczniczego Aumsega na okres do 2 tygodni.</p> <p>Jeśli działanie niepożądane ustąpi do <math>\leq</math>stopnia 2.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowić leczenie dawką 110 mg w przypadku pierwszego wystąpienia</li> <li>• wznowić leczenie dawką 55 mg w przypadku drugiego wystąpienia. Zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumsega, jeśli objawy przedmiotowe/podmiotowe występują ponownie w dowolnym momencie podczas stosowania zmniejszonej dawki (55 mg).</li> </ul> <p>Jeśli działanie niepożądane nie ustąpi do <math>\leq</math>stopnia 2., zakończyć na stałe stosowanie produktu leczniczego Aumsega.</p> |

Stopień = stopień nasilenia według Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE)  
Narodowego Instytutu Raka (NCI) CPK = fosfokinaza kreatynowa, EKG = elektrokardiogram, LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory, QTc = skorygowany odstęp QT

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie jest wymagana modyfikacja dawki ze względu na wiek, masę ciała, płeć, pochodzenie etniczne lub palenie tytoniu (patrz punkt 5.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie badań klinicznych nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie badań klinicznych i analizy farmakokinetyki populacyjnej nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie

badano stosowania aumolertynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CL<sub>C</sub>] <30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Aumseą u pacjentów z ciężkimi lub schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aumseą u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest do podania doustnego.

Dwie tabletki 55 mg należy połykać w całości, popijając wodą, bez gryzienia lub rozgryzania tabletek.

Produkt leczniczy Aumseą należy przyjmować w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Można go przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wrodzony zespół długiego odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Nagły zgon sercowy lub polimorficzna arytmia komorowa w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.4).

Odstęp QT/QTc >500 ms, niezależnie od metody korekty (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ocena statusu mutacji EGFR

W przypadku rozważania zastosowania produktu leczniczego Aumseą w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP konieczne jest określenie statusu mutacji EGFR. Zwalidowany test na obecność mutacji EGFR należy wykonać przy użyciu DNA nowotworowego pochodzącego z próbki tkanki lub krążącego DNA nowotworowego (ang. circulating tumour DNA, ctDNA) uzyskanego z próbki osocza.

Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji EGFR przy użyciu testu do badania tkanki guza lub testu do badania osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Aumseą. Jednak w przypadku zastosowania testu ctDNA do badania osocza i uzyskania wyniku ujemnego zaleca się, o ile to możliwe, wykonanie dodatkowego badania tkanki guza ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnego wyniku testu do badania osocza. Do oznaczenia statusu mutacji EGFR należy używać wyłącznie testów o udowodnionej przydatności.

#### Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Aumseą wystąpiło wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Aumseą zgłoszono jeden przypadek nagłego zgonu sercowego. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia serca, stwierdzonymi w badaniu EKG w spoczynku, byli wykluczeni z badań klinicznych.

Należy poinformować pacjentów o ryzyku wydłużenia odstępu QT, jego objawach (kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenia, a nawet zatrzymanie akcji serca) oraz zalecić im natychmiastowy kontakt z lekarzem, jeśli wystąpią te objawy.

EKG należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej raz w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przed rozpoczęciem leczenia skorygowany o częstość akcji serca odstęp QT (QTc) powinien wynosić mniej niż 480 ms, a w przypadku nieprawidłowego odstępu QT lekarze powinni dokładnie ponownie ocenić korzyści i ryzyko związane z rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Aumseą (patrz punkt 4.3). W przypadku wydłużenia odstępu QTc do wartości między 480 ms a 500 ms rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Aumseą powinno pozostać wyjątkiem i powinno mu towarzyszyć ściśle monitorowanie.

U pacjentów, u których wystąpiło potwierdzone wydłużenie odstępu QTc >480 ms, zaleca się przerwanie leczenia i modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Pacjenci z wydłużonym odstępem QTc, u których wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkiej arytmii, w tym między innymi zaburzeń rytmu typu torsade de pointes i częstoskurczu komorowego, powinni na stałe zakończyć leczenie produktem leczniczym Aumseą i natychmiast podjąć leczenie zgodnie ze standardem opieki medycznej.

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc może zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QTc i należy w miarę możliwości unikać podczas leczenia produktem leczniczym Aumseą. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów i ściśle monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli nie jest możliwe zastosowanie odpowiedniej alternatywy (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami równowagi elektrolitowej lub stosujący produkty lecznicze o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT (patrz punkt 4.5) powinni być regularnie poddawani badaniom elektrokardiograficznym (EKG) i monitorowaniu stężenia elektrolitów. W przypadku silnych wymiotów i (lub) biegunki należy ocenić zaburzenia elektrolitów w surowicy, zwłaszcza hipokaliemię/hipomagnezemię (patrz punkt 4.2).

#### Niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Aumseą wystąpiły niezbyt częste przypadki niewydolności serca, w tym zdarzenia zagrażające życiu lub śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjenci musieli mieć LVEF >40%, aby mogli być włączeni do badań klinicznych.

W przypadku pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub schorzeniami, które mogą wpływać na LVEF należy monitorować czynność serca, przeprowadzając co najmniej ocenę LVEF przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia produktem leczniczym Aumseą zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy zastoinowej niewydolności serca, należy rozważyć monitorowanie czynności serca, w tym ocenę LVEF, oraz na stałe zakończyć stosowanie produktu leczniczego Aumseą (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Śródmiąższowa choroba płuc (ang. Interstitial lung disease, ILD)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Aumseą zgłaszano występowanie ILD (patrz punkt 4.8). ILD może być śmiertelna lub zagrażająca życiu. Pacjenci z ILD w wywiadzie, ILD wywołaną lekami, popromiennym zapaleniem płuc wymagającym leczenia steroidami lub z jakimikolwiek objawami klinicznie aktywnej choroby ILD byli wykluczeni z badań klinicznych. Pacjentów z ostrymi epizodami i (lub) zaostrzeniami objawów płucnych (np. dusznością, kaszlem lub gorączką) bez wyraźnej przyczyny należy zbadać pod kątem możliwej ILD podczas leczenia produktem leczniczym Aumseą. Podczas badania tych objawów należy przerwać leczenie.



W przypadku potwierdzenia ILD należy na stałe zakończyć stosowanie produktu leczniczego Aumsega oraz rozpocząć odpowiednie leczenie ILD.

#### Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i zawału mózgu, zgłaszano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aumsega, w tym pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią lub podejrzewa się kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, należy niezwłocznie zbadać pacjentów, a następnie zastosować odpowiednie leczenie. Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Aumsega, a pacjenta należy ustabilizować przed wznowieniem leczenia.

#### Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi i ryzyko rhabdmiolizy

W badaniach klinicznych przy stosowaniu zalecanej dawki wystąpiło zwiększenie aktywności CPK we krwi (patrz punkt 4.8). Chociaż w większości przypadków zwiększenie aktywności CPK we krwi przebiegało bezobjawowo i nie prowadziło do przerwania leczenia, wystąpiły również przypadki zwiększenia aktywności CPK stopnia 3. z objawami mięśniowymi oraz zwiększenia aktywności CPK stopnia 4. z objawami mięśniowymi lub bez nich, wskazujące na rhabdmiolizę.

Aktywność CPK we krwi należy badać przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Aumsega oraz okresowo podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie niewyjaśnione bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni, trudności w poruszaniu rękami lub nogami, ciemny kolor moczu lub zmniejszenie ilości oddawanego moczu.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Aumsega z produktami leczniczymi, które mogą zwiększać aktywność CPK we krwi, lub silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności CPK i (lub) wystąpienia objawów mięśniowych (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia rhabdmiolizy należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Aumsega i rozpocząć leczenie rhabdmiolizy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

#### Jednoczesne podawanie z inhibitorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Aumsega z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak sok grejpfrutowy, klarytromycyna, itrakonazol lub lopinawir), należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Aumsega z 110 mg do 55 mg (patrz punkt 4.5).

#### Monitorowanie rutynowe

##### *Czynność nerek*

Zwiększenie aktywności CPK we krwi (patrz powyżej) można powiązać z ostrymi zaburzeniami czynności nerek. Należy monitorować czynność nerek przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Aumsega i okresowo w czasie leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

##### *Czynność wątroby*

Podczas leczenia aumolertynibem obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i stężenia bilirubiny we krwi), w tym rzadko zgłaszane przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (DILI). Należy monitorować czynność wątroby przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Aumsega i okresowo w czasie leczenia zgodnie ze wskazaniami

klinicznymi. Częstość monitorowania można dostosować w zależności od nasilenia zaburzeń czynności wątroby lub objawów.

### Laktoza

Aumseqa zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę dobową, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie aumolertynibu w osoczu

#### *Jednoczesne podawanie z inhibitorami CYP3A4*

Aumolertynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4. W badaniu interakcji między lekami (ang. drug-drug interaction, DDI) jednoczesne podawanie aumolertynibu z silnym inhibitorem CYP3A4 (itakonazolem) znacznie zwiększyło ekspozycję na aumolertynib (pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu [AUC] zwiększyło się 3,7-krotnie). Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Aumseqa z umiarkowanymi (np. werapamil, flukonazol) lub silnymi (np. sok grejpfrutowy, klarytromycyna, itakonazol, lopinawir) inhibitorami CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Aumseqa z 110 mg do 55 mg (patrz punkt 4.2).

#### *Jednoczesne podawanie z inhibitorami BCRP i P-gp*

Na podstawie danych *in vitro* aumolertynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. breast-cancer resistance protein, BCRP). Należy unikać jednoczesnego podawania aumolertynibu z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportowych, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia aumolertynibu w osoczu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania z takimi inhibitorami, zaleca się monitorowanie kliniczne.

### Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie aumolertynibu w osoczu

#### *Jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4*

W badaniu DDI jednoczesne podawanie aumolertynibu z silnym induktorem CYP3A4 (ryfampicyną) zmniejszyło ekspozycję na aumolertynib (AUC zmniejszone o około 90%). Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Aumseqa z umiarkowanymi (np. bozentan, efawirenz) lub silnymi (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina sodowa, dziurawiec zwyczajny) induktorami CYP3A4.

### Możliwość wpływu aumolertynibu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

#### *Substraty CYP3A*

W badaniu klinicznym aumolertynib zmniejszył ekspozycję na midazolam (wrażliwy substrat CYP3A) o około 27%. Aumolertynib jest zatem uważany za słaby induktor CYP3A i może zmniejszać stężenie produktów leczniczych, które są substratami CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania z wrażliwymi substratami CYP3A, w przypadku których niewielkie zmiany ekspozycji mogą prowadzić do utraty skuteczności (np. niektóre hormonalne leki antykoncepcyjne, niektóre leki onkologiczne lub przeciwzakazne) lub z substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. takrolimus, cyklosporyna, syrolimus, fentanyl). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy monitorować odpowiedź kliniczną i rozważyć dostosowanie dawki substratu CYP3A zgodnie z drukami informacyjnymi produktu.

#### Interakcje z transporterami leków

Na podstawie badań *in vitro* aumolertynib jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). W badaniu klinicznym DDI aumolertynib zwiększał średnie maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym ( $C_{max}$ ) i AUC feksofenadyny (wrażliwego substratu P-gp) odpowiednio o 86% i 67%. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Aumseą wraz z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. digoksyna, dabigatran, kolchicina), a pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem objawów zmiany tolerancji w wyniku zwiększonej ekspozycji na jednocześnie stosowane produkty lecznicze podczas przyjmowania produktu leczniczego Aumseą.

Na podstawie badania *in vitro* aumolertynib jest inhibitorem transportera usuwania wielu leków i związków toksycznych (MATE)1 i transportera kationów organicznych (OCT)1. Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu zbadania interakcji z substratami MATE1 i OCT1; w związku z tym potencjalny wpływ jednoczesnego hamowania MATE1 lub OCT1 przez produkt leczniczy Aumseą w warunkach *in vivo* nie jest znany. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania aumolertynibu z wrażliwymi substratami MATE1 lub OCT1 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Na podstawie badania *in vitro* aumolertynib jest inhibitorem BCRP. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z BCRP. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego podawania aumolertynibu z wrażliwymi substratami BCRP. Jeśli nie można uniknąć takiego jednoczesnego podawania, zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pod kątem zwiększonej ekspozycji lub działań niepożądanych substratu BCRP.

#### Wpływ substancji czynnych zmniejszających wydzielanie kwasu w żołądku na aumolertynib

Nie przewiduje się żadnych istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na aumolertynib w przypadku stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu w żołądku, takich jak famotydyna lub omeprazol. Produkt leczniczy Aumseą można podawać jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu w żołądku bez dostosowania dawki.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Aumseą. Pacjentki powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Aumseą. Produkt leczniczy Aumseą może zmniejszyć skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Należy zalecić pacjentkom, aby unikały jednoczesnego stosowania złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych (np. tabletek, plastrów, pierścieni). Należy doradzić kobietom stosującym hormonalne leki antykoncepcyjne, aby podczas jednoczesnego stosowania i przez 4 tygodnie po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Aumseą stosowały alternatywną metodę antykoncepcji (np. niehormonalny system wewnątrzmaciczny) lub dodatkowe niehormonalne leki antykoncepcyjne (np. prezerwatywy).

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aumolertynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój (patrz punkt 5.3). Z punktu widzenia mechanizmu działania wszystkie produkty lecznicze ukierunkowane na EGFR mogą potencjalnie powodować uszkodzenia płodu. Na podstawie mechanizmu działania i danych przedklinicznych produktu leczniczego Aumseą nie należy stosować w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aumolertynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy przerwać karmienie piersią

w trakcie leczenia produktem leczniczym Aumseą i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Aumseą.

### Płodność

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano wpływ na płodność u samic (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących wpływu aumolertynibu na płodność u ludzi.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Aumseą wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów po podaniu produktu leczniczego Aumseą zgłaszano występowanie zmęczenia i zawrotów głowy. Pacjentom, u których występują te objawy, należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn aż do ustąpienia objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aumseą były: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, 40,4%), hiponatremia (37,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT, 33%), zwiększenie aktywności CPK we krwi (31,7%), zmniejszenie liczby białych krwinek (WBC) (30,6%), zmniejszenie liczby płytek krwi (29,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (23,3%) i wysypka (22,8%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$ . było zwiększenie aktywności CPK we krwi (7,5%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (4,2%), zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc (2,8%) i zakażenia dróg moczowych (1,1%).

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 2,2% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia była ILD, występująca u 0,4% pacjentów.

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiło odpowiednio u 12,1% i 3,1% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki było zwiększenie aktywności CPK we krwi (występujące odpowiednio u 6,1% i 2,0% pacjentów); przerwanie podawania dawki z powodu zwiększenia aktywności AlAT wystąpiło u 1,8% pacjentów.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane opisane w tym punkcie odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy u pacjentów z NDRP z obecną mutacją EGFR. 545 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Aumseą w zalecanej dawce 110 mg raz na dobę w 2 wieloośrodkowych kluczowych badaniach: 1 badaniu fazy III w leczeniu pierwszego rzutu (HS-10296-03-01, AENEAS) i 1 badaniu fazy I/II u wcześniej leczonych pacjentów (HS-10296-12-01, APOLLO) (patrz punkt 5.1).

Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w tabeli 2 i wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, terminu MedDRA i częstości występowania, przy czym najczęstsze działania wymieniono jako pierwsze.

Poniższe definicje mają zastosowanie do terminologii dotyczącej częstości występowania, używanej poniżej: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aumseqa**

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Preferowany termin MedDRA                              | Działania niepożądane                           |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                       |                                                        | Częstość występowania działań wszystkich stopni | Częstość występowania działań stopnia $\geq 3$ . |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             | Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>        | Bardzo często                                   | Niezbyt często                                   |
|                                                                       | Zakażenia dróg moczowych <sup>b</sup>                  | Bardzo często                                   | Niezbyt często                                   |
|                                                                       | Zakażenie dolnych dróg oddechowych i płuc <sup>c</sup> | Często                                          | Często                                           |
|                                                                       | Zapalenie spojówek <sup>d</sup>                        | Często                                          | -                                                |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             | Niedokrwistość                                         | Bardzo często                                   | Często                                           |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             | Nadwrażliwość                                          | Często                                          | -                                                |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            | Hiponatremia <sup>*e</sup>                             | Bardzo często                                   | Często                                           |
|                                                                       | Hipokaliemia <sup>*f</sup>                             | Bardzo często                                   | Często                                           |
|                                                                       | Zmniejszenie apetytu                                   | Często                                          | Niezbyt często                                   |
|                                                                       | Hiperurykemia                                          | Często                                          | -                                                |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 | Suchość oka <sup>g</sup>                               | Często                                          | -                                                |
|                                                                       | Niewyraźne widzenie <sup>h</sup>                       | Często                                          | -                                                |
|                                                                       | Dyskomfort w oku <sup>i</sup>                          | Niezbyt często                                  | -                                                |
|                                                                       | Przekrwienie oka <sup>j</sup>                          | Niezbyt często                                  | -                                                |
|                                                                       | Nieprawidłowe odczucie w oku <sup>k</sup>              | Niezbyt często                                  | -                                                |
|                                                                       | Zmiany rogówki <sup>l</sup>                            | Niezbyt często                                  | -                                                |
|                                                                       | Obrzęk powieki <sup>m</sup>                            | Niezbyt często                                  | -                                                |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               | Niewydolność serca <sup>n</sup>                        | Niezbyt często                                  | Niezbyt często                                   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          | Nadciśnienie tętnicze krwi <sup>o</sup>                | Często                                          | Często                                           |
|                                                                       | Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>p</sup>         | Często                                          | Często                                           |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Kaszel <sup>q</sup>                                    | Bardzo często                                   | -                                                |
|                                                                       | Śródmiąższowa choroba płuc <sup>r</sup>                | Często                                          | Niezbyt często                                   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Biegunka                                               | Bardzo często                                   | Niezbyt często                                   |
|                                                                       | Owrzodzenie jamy ustnej <sup>s</sup>                   | Bardzo często                                   | -                                                |
|                                                                       | Wymioty                                                | Bardzo często                                   | Niezbyt często                                   |
|                                                                       | Nudności                                               | Często                                          | Niezbyt często                                   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | Wysypka <sup>t</sup>                                   | Bardzo często                                   | Niezbyt często                                   |
|                                                                       | Świąd                                                  | Bardzo często                                   | -                                                |
|                                                                       | Zanokcica                                              | Często                                          | -                                                |
|                                                                       | Suchość skóry                                          | Często                                          | -                                                |
|                                                                       | Zapalenie skóry <sup>u</sup>                           | Często                                          | -                                                |
|                                                                       | Rumień <sup>v</sup>                                    | Niezbyt często                                  | -                                                |
|                                                                       | Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej           | Niezbyt często                                  | -                                                |
|                                                                       | Zapalenie mieszków włosowych                           | Niezbyt często                                  | -                                                |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | Bardzo często                                   | Często                                           |

| Klasyfikacja układów i narządów          | Preferowany termin MedDRA                                         | Działania niepożądane                           |                                           |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                          |                                                                   | Częstość występowania działań wszystkich stopni | Częstość występowania działań stopnia ≥3. |
|                                          | Rabdomioliza                                                      | Często                                          | Często                                    |
|                                          | Ból kończyny                                                      | Często                                          | Niezbyt często                            |
|                                          | Ból mięśni                                                        | Często                                          | -                                         |
|                                          | Oslabienie mięśni                                                 | Często                                          | Niezbyt często                            |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi *                         | Bardzo często                                   | Niezbyt często                            |
|                                          | Białkomocz                                                        | Często                                          | Niezbyt często                            |
| <b>Badania diagnostyczne</b>             | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)* | Bardzo często                                   | Często                                    |
|                                          | Zmniejszenie liczby białych krwinek (WBC) * <sup>w</sup>          | Bardzo często                                   | Często                                    |
|                                          | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*        | Bardzo często                                   | Często                                    |
|                                          | Zmniejszenie liczby płytek** <sup>x</sup>                         | Bardzo często                                   | Często                                    |
|                                          | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi* <sup>y</sup>             | Bardzo często                                   | Niezbyt często                            |
|                                          | Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie                       | Często                                          | Niezbyt często                            |
|                                          | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi          | Często                                          | -                                         |
|                                          | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy                 | Często                                          | Niezbyt często                            |
|                                          | Zmniejszenie liczby limfocytów                                    | Często                                          | Często                                    |

Wspólne kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), wersja 4.03.

Nasilenie działań niepożądanych oceniano na podstawie CTCAE, definiując stopień 1. = łagodny, stopień 2. = umiarkowany, stopień 3. = ciężki, stopień 4. = zagrażający życiu, a stopień 5. = śmiertelny.

<sup>a</sup> Obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani i gardła, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków i zakażenia górnych dróg oddechowych.

<sup>b</sup> Obejmuje: zapalenie pęcherza moczowego, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie cewki moczowej i zakażenie dróg moczowych.

<sup>c</sup> Obejmuje: atypowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i ropną płwocinę.

<sup>d</sup> Obejmuje: zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie spojówek.

<sup>e</sup> Obejmuje: zmniejszenie stężenia sodu we krwi, hiponatremię\*.

<sup>f</sup> Obejmuje: zmniejszenie stężenia potasu we krwi, hipokaliemię\*.

<sup>g</sup> Obejmuje: zespół suchego oka i kseroftalmię.

<sup>h</sup> Obejmuje: zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie.

<sup>i</sup> Obejmuje: ból oka i dyskomfort oka.

<sup>j</sup> Obejmuje: przekrwienie gałki ocznej, krwotok spojówkowy i krwotok do gałki ocznej.

<sup>k</sup> Obejmuje: nieprawidłowe odczucia w oku oraz uczucie obecności ciała obcego w oku.

<sup>l</sup> Obejmuje: złuszczenie rogówki i zmętnienie rogówki.

<sup>m</sup> Obejmuje: obrzęk powiek i opuchliznę powiek.

<sup>n</sup> Obejmuje: niewydolność serca, przewlekłą niewydolność serca, obniżoną frakcję wyrzutową i obrzęk płuc.

<sup>o</sup> Obejmuje: podwyższone ciśnienie tętnicze, nadciśnienie.

<sup>p</sup> Obejmuje: zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę żył kończyn, zawał mózgu i zakrzepicę mózgową.

<sup>q</sup> Obejmuje: kaszel, kaszel produktywny i zespół kaszlu górnych dróg oddechowych.

<sup>r</sup> Obejmuje: zapalenie oskrzelików, śródmiąższową chorobę płuc i zapalenie płuc.

<sup>s</sup> Obejmuje: owrzodzenie aftowe, suchość w ustach, glossodynię, owrzodzenia jamy ustnej, ból jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenia języka.

<sup>t</sup> Obejmuje: wysypkę polekową, grudki, plamy, wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową i pokrzywkę.

<sup>u</sup> Obejmuje: zapalenie skóry i trądzikowe zapalenie skóry.

<sup>v</sup> Obejmuje: rumień i rumień guzowaty.

<sup>w</sup> Obejmuje: neutropenię, zmniejszenie liczby neutrofili i zmniejszenie liczby białych krwinek\*.

<sup>x</sup> Obejmuje: zmniejszenie liczby płytek krwi\* i trombocytopenię.

<sup>y</sup> Obejmuje: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemię.

\* Przedstawiają częstość występowania wyników badań laboratoryjnych, a nie zdarzeń niepożądanych

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Śródmiąższowa choroba płuc (ang. Interstitial lung disease, ILD)*

W badaniach klinicznych (N = 545) ILD zgłoszono u 16 pacjentów (2,9%) leczonych produktem leczniczym Aumseqa w dawce 110 mg. Zgłoszono jeden śmiertelny przypadek ILD. Mediana czasu do wystąpienia ILD wynosiła 124 dni (zakres: 2 dni-932 dni). Mediana czasu do ustąpienia ILD wynosiła 41 dni (zakres: 14 dni-702 dni). Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

### *Niewydolność serca*

W badaniach klinicznych (N = 545) niewydolność serca zgłoszono u 4 pacjentów (0,7%). Dwóch pacjentów (0,4%) zgłosiło niewydolność serca stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia niewydolności serca dowolnego stopnia wynosiła 249 dni (zakres: 84 dni-381 dni), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 35 dni (zakres: 22 dni-160 dni). Jeden pacjent z niewydolnością serca zmarł z powodu obrzęku płuc i krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U czterech pacjentów (0,7%) wystąpił spadek LVEF o  $\geq 10\%$  do wartości bezwzględnej  $< 50\%$ . U dziewiętnastu pacjentów (3,5%) wystąpił spadek LVEF o  $\geq 15\%$ , ale bezwzględna wartość LVEF pozostała  $\geq 50\%$ . Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

### *Wydłużenie odstępu QTc*

W badaniach klinicznych (N = 545) wydłużenie odstępu QTc zgłoszono u 51 pacjentów (9,4%) leczonych produktem leczniczym Aumseqa w dawce 110 mg. U 4 pacjentów (0,7%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT dowolnego stopnia wynosiła 22 dni (zakres: 1 dzień-839 dni), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 100 dni (1 dzień-1 068 dni). U siedmiu pacjentów (1,3%) wystąpiły zdarzenia objawowe, z czego 4 (0,7%) były stopnia  $\geq 3$ . Zgłoszone objawy to zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie krążenia i oddychania, nagły zgon sercowy, omdlenie (n = 2) i arytmia komorowa (n = 2). Mediana czasu do wystąpienia omdlenia i arytmii komorowej wyniosła odpowiednio 204 dni i 252 dni. Dwóch pacjentów z wydłużeniem odstępu QT zmarło: jeden z powodu nagłego zgonu sercowego, a drugi z powodu zatrzymania krążenia i oddychania. U 5 pacjentów (0,9%) maksymalny bezwzględny odstęp QTcF wyniósł  $> 500$  ms, a u 23 pacjentów (4,2%) maksymalna zmiana odstępu QTcF od wartości początkowej wynosiła  $> 60$  ms. Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

### *Biegunka*

W badaniach klinicznych (N = 545) biegunkę zgłoszono u 72 pacjentów (13,2%) leczonych produktem leczniczym Aumseqa w dawce 110 mg. U 4 pacjentów (0,7%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia biegunki dowolnego stopnia wynosiła 27 dni (zakres: 1 dzień-1 046 dni), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 13 dni (1 dzień-846 dni). U trzech pacjentów (0,6%) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci biegunki. 1 pacjent zgłosił zaburzenia równowagi potasowej. Sześciu pacjentów zgłosiło hipokaliemię stopnia 3. Szczegółowe zalecenia, patrz punkt 4.2.

### *Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi i rhabdmioliza*

W badaniach klinicznych (N = 545) zwiększenie aktywności CPK we krwi zgłoszono u 173 pacjentów (31,7%) leczonych produktem leczniczym Aumseqa w dawce 110 mg. U 41 pacjentów (7,5%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CPK dowolnego stopnia wynosiła 64 dni (zakres: 1 dzień-926 dni), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 215 dni (4 dni-1 156 dni). Zwiększenie aktywności CPK we krwi prowadziło do zakończenia leczenia u 1 pacjenta (0,2%). Przypadki zwiększenia aktywności CPK we krwi uznano za rhabdmiolizę, jeśli były to przypadki stopnia 3. z objawami związanymi z mięśniami lub stopnia 4. z objawami związanymi z mięśniami lub bez takich objawów. Łącznie u 14 pacjentów (2,6%) leczonych

produktem leczniczym Aumseą w dawce 110 mg stwierdzono wystąpienie rabdomiolizy. Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W badaniach klinicznych (N = 545) zaburzenia czynności wątroby zgłoszono u 204 pacjentów (37,4%) leczonych produktem leczniczym Aumseą w dawce 110 mg. U 20 pacjentów (3,7%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności wątroby dowolnego stopnia wynosiła 44 dni (zakres: 1 dzień-841 dni), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 62 dni (2 dni-1 036 dni). Zwiększenie aktywności AspAT i AlAT zgłoszono odpowiednio u 118 (21,7%) i 110 (20,2%) pacjentów. Trzynastu pacjentów (2,4%) zgłosiło zwiększenie aktywności AspAT stopnia  $\geq 3$ , a pięciu pacjentów (0,9%) zgłosiło zwiększenie aktywności AlAT stopnia  $\geq 3$ . Jeden pacjent (0,2%) zgłosił polekowe uszkodzenie wątroby stopnia  $\geq 3$ , które wystąpiło po 8 dniach od rozpoczęcia leczenia i ustąpiło po 6 dniach. Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

#### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)*

W badaniach klinicznych (N = 545) ŻChZZ (w tym zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną i zatorowość żylną kończyn) zgłoszono u 39 pacjentów (7,2%) leczonych produktem leczniczym Aumseą w dawce 110 mg. U 17 pacjentów (3,1%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia ŻChZZ dowolnego stopnia wynosiła 229 dni (zakres: 8 dni-1 087 dni), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 142 dni (7 dni-830 dni). Zatorowość płucną zgłoszono u 21 pacjentów (3,9%), przy czym 15 (2,8%) zdarzeń było stopnia  $\geq 3$ . Zakrzepicę żylną kończyn zgłoszono u 16 pacjentów (2,9%), przy czym 2 (0,4%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Zakrzepicę żył głębokich zgłoszono u 9 pacjentów (1,7%), przy czym 1 (0,2%) zdarzenie było stopnia  $\geq 3$ . Ponadto u 4 (0,7%) pacjentów zgłoszono zawał mózgu, a u 1 (0,2%) zakrzepicę mózgową, przy czym 3 (0,6%) zdarzenia były stopnia  $\geq 3$ . Szczegółowe zalecenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie związane z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego Aumseą u ludzi jest ograniczone. Największą badaną dawką było 260 mg raz na dobę. Potencjalne działanie toksyczne produktu leczniczego Aumseą w dawce 260 mg i większych nie jest znane. Działaniami niepożądanymi obserwowanymi przy dawce 260 mg były przede wszystkim nudności i niedokrwistość.

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania produktu leczniczego Aumseą. W przypadku przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjenta, wstrzymać leczenie produktem leczniczym Aumseą i zastosować leczenie objawowe zgodnie z potrzebami klinicznymi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EB11.



## Mechanizm działania

Aumolertynib jest nieodwracalnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI) EGFR, wykazującym działanie hamujące mutacje EGFR warunkujące wrażliwość na TKI (odpowiednio delecja eksonu 19 w genie EGFR [Ex19Del] i EGFR L858R) oraz mutację EGFR warunkującą oporność na TKI (EGFR T790M). Główny aktywny metabolit aumolertynibu, HAS-719, wykazywał podobny profil aktywności jak aumolertynib.

## Działanie farmakodynamiczne

### *Działanie przeciwproliferacyjne*

Badania *in vitro* wykazały, że aumolertynib silnie hamował proliferację linii komórek nowotworowych z mutacją EGFR T790M, w tym NCI-H1975 (T790M/L858R) i PC9-GR (T790M/Del19), przy wartościach IC<sub>50</sub> wynoszących odpowiednio 3,3 nM i 2,7 nM. Aumolertynib również silnie hamował proliferację linii komórek nowotworowych z mutacją aktywującą EGFR, w tym HCC827 (EGFR Del19) i PC9 (EGFR Del19), przy wartościach IC<sub>50</sub> wynoszących odpowiednio 3,3 nM i 4,1 nM. Aumolertynib jedynie słabo hamował proliferację linii komórek nowotworowych A431 typu dzikiego EGFR, przy IC<sub>50</sub> wynoszącym 596,6 nM.

W warunkach *in vivo* aumolertynib prowadził do zmniejszenia guza w modelach mysich z heteroprzeszczepami zawierającymi mutacje EGFR T790M/L858R i aktywujące mutacje EGFR. Natomiast aumolertynib wykazał minimalne zahamowanie wzrostu guza w modelu z heteroprzeszczepem A431 z EGFR typu dzikiego.

### *Wpływ na długość odstępu QTc*

Możliwość wydłużenia odstępu QTc przez produkt leczniczy Aumseqa oceniono u 49 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Aumseqa. Seryjne zapisy EKG zostały zebrane w punkcie początkowym, po podaniu pojedynczej dawki oraz w stanie stacjonarnym w celu oceny wpływu produktu leczniczego Aumseqa na odstępy QTc. Analiza stosunku między stężeniem a odstępem QT przewidywała wydłużenie odstępu QTc przy dawce 110 mg o 9,06 ms, przy górnej granicy wynoszącej 11,01 ms (90% przedział ufności [ang. confidence interval, CI]).

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Wcześniej nieleczeni pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją EGFR w badaniu fazy III (HS-10296-03-01, AENEAS)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Aumseqa w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacjami EGFR warunkującymi wrażliwość na TKI, którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo, oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, aktywnie kontrolowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym fazy III (AENEAS), przeprowadzonym w Chinach. Próbkę tkanki guza lub próbki krwi musiały zawierać jedną z dwóch powszechnych mutacji EGFR, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na TKI EGFR (Ex19Del i (lub) L858R).

Łącznie 429 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu leczniczego Aumseqa (110 mg raz na dobę, n = 214) lub gefitynibu (250 mg raz na dobę, n = 215). Każdy cykl leczenia trwał 21 dni bez przerwy między cyklami (tzn. dawkowanie ciągłe). Randomizacja była stratyfikowana według mutacji EGFR (Ex19Del lub L858R) oraz obecności przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (tak lub nie). Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu progresji choroby, pojawienia się niedopuszczalnego ryzyka dla zdrowia pacjenta lub dobrowolnego wycofania się z badania. W przypadku pacjentów otrzymujących gefitynib dopuszczono przejście po progresji choroby do otwartego leczenia produktem leczniczym Aumseqa, pod warunkiem że próbki guza wykazały obecność mutacji T790M.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) ocenione przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) oraz czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR).

Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w badaniu AENEAS dla całej populacji były następujące: mediana wieku (59,3 lat),  $\geq 65$  lat (31,5%), płci żeńskiej (62,7%), palący (nigdy) (69,9%), pochodzenie azjatyckie (100%), stadium nowotworu IIIB (6,8%), stadium nowotworu IV (93,2%), typ nowotworu: gruczolakorak (98,1%), stan sprawności (PS) według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1 (74,8%), przerzut do OUN (26,8%). Spośród włączonych do badania pacjentów 65,5% miało mutację Ex19DEL, a 34,5% miało mutację L858R. Ogólnie dane demograficzne i charakterystyka choroby były zrównoważone między grupami terapeutycznymi.

W analizie pierwotnej (data odcięcia danych [ang. data cut-off, DCO] 15 stycznia 2021) produkt leczniczy Aumseą wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie ocenianego przez badacza PFS w porównaniu z gefitynibem w analizie pierwotnej (mediana odpowiednio 19,1 miesiąca i 9,7 miesiąca, współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) = 0,46; 95% CI: 0,36; 0,59;  $p < 0,0001$ ). W momencie przeprowadzania analizy pierwotnej mediana czasu obserwacji wynosiła 20,5 miesiąca w grupie otrzymującej produkt leczniczy Aumseą i 20,7 miesiąca w grupie otrzymującej gefitynib.

Zaktualizowaną analizę przeprowadzono z datą DCO 6 sierpnia 2021 i była ona zgodna z analizą pierwotną. Mediana czasu obserwacji wynosiła 26,2 miesiąca w grupie otrzymującej aumolertynib i 26,3 miesiąca w grupie otrzymującej gefitynib.

W tabeli 3 przedstawiono zaktualizowane dane dotyczące PFS, ORR i DoR ocenionych przez badacza.

**Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności z badania AENEAS na podstawie oceny badacza**

| Parametr skuteczności                        | Aumsega           | Gefitynib         |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Przeżycie bez progresji choroby              |                   |                   |
| Liczba uczestników ze zdarzeniami (%)        | 124 (57,9)        | 171 (79,5)        |
| Mediana PFS w miesiącach (95% CI)            | 19,8 (17,7; 23,4) | 9,7 (8,3; 12,5)   |
| HR (95% CI) <sup>[1]</sup>                   | 0,45 (0,35; 0,57) |                   |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi <sup>‡</sup> |                   |                   |
| ORR, % (95% CI)                              | 74,8 (68,4; 80,4) | 72,1 (65,6; 78,0) |
| Odpowiedź całkowita (%)                      | 1 (0,5)           | 1 (0,5)           |
| Odpowiedź częściowa (%)                      | 159 (74,3)        | 154 (71,6)        |
| Czas trwania odpowiedzi <sup>‡</sup>         |                   |                   |
| Mediana DoR w miesiącach (95% CI)            | 19,2 (15,5; 22,1) | 8,3 (6,9; 11,1)   |

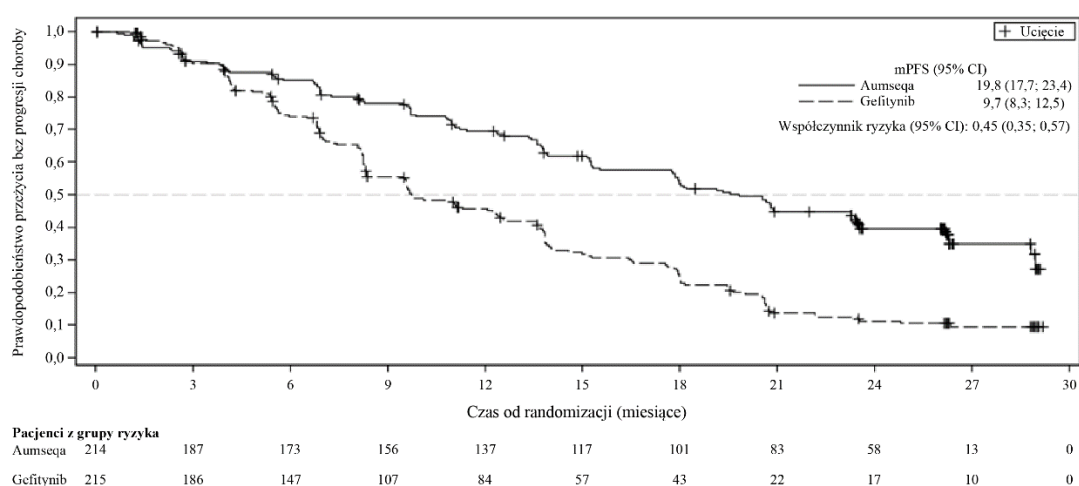
Uwaga: [1] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

CI: przedział ufności, HR: współczynnik ryzyka, NA: nie dotyczy/niedostępne

<sup>‡</sup> Dane dotyczące ORR i DOR oparte na niepotwierdzonej odpowiedzi.

Ryc. 1 przedstawia wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS oceniony przez badacza w badaniu AENEAS.

**Ryc. 1. Estymatory Kaplana-Meiera dotyczące ocenionej przez badacza przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu AENEAS\*§**



\*Populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set, FAS)

§. Data odcięcia danych (ang. Data cut-off, DCO) to 06 sierpnia 2021

W kolejnej analizie z datą DCO 30 września 2022 zmarło łącznie 109 uczestników (50,9%) w grupie otrzymującej aumolertynib i 126 uczestników (58,6%) w grupie otrzymującej gefitynib. Mediana OS według zaktualizowanej daty DCO wynosiła 39,16 miesiąca w grupie otrzymującej aumolertynib i 31,15 miesiąca w grupie otrzymującej gefitynib.

#### Analiza OUN (post-hoc)

Spośród 429 pacjentów u 106 (51 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Aumsega i 55 w grupie otrzymującej gefitynib) mieli stwierdzoną i potwierdzoną przez IRC obecność przerzutów do mózgu w punkcie początkowym. W tej grupie pacjentów, z wyłączeniem 7 uczestników otrzymujących RT w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badanego leczenia, wskaźnik ORR wyniósł 60,4% (95% CI: 45,3; 74,2) dla produktu leczniczego Aumsega w porównaniu z 47,1% (95% CI: 32,9; 61,5) dla gefitynibu.

#### Wcześniej leczeni pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją EGFR w badaniu fazy I/II HS-10296-12-01 (APOLLO)

Badanie HS-10296-12-01 (APOLLO), część 3 (dotycząca rozszerzenia dawki) badania otwartego, prowadzonego w jednej grupie, oceniała bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Aumsega w zalecanej dawce 110 mg raz na dobę u pacjentów z mutacją T790M. Pacjenci musieli uzyskać wynik dodatni w kierunku mutacji T790M w badaniach przeprowadzonych przez laboratorium centralne na podstawie próbki pobranej podczas biopsji po progresji choroby po ostatnim leczeniu TKI EGFR. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był wskaźnik ORR oceniany przez ICR.

Pacjenci (n = 244) w wieku od 27 do 87 lat (mediana wieku 61,0 lat, 37,3% pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat) otrzymywali produkt leczniczy Aumsega raz na dobę. Spośród nich 142 (58,2%) stanowiły kobiety, a 102 (41,8%) mężczyźni; 178 (73,0%) nigdy nie paliło; 4 było aktywnymi palaczami (1,6%), a 62 (25,4%) rzuciło palenie. Wszystkie guzy pacjentów wykazywały mutację T790M, w tym 155 pacjentów (63,5%) z delecją eksonu 19, 85 pacjentów (34,8%) z mutacją L858R i 4 pacjentów (1,6%) z innymi mutacjami EGFR. Osiemdziesiąt pięć pacjentów (34,8%) uzyskało wynik 0 w skali ECOG PS, a 159 (65,2%) uzyskało wynik 1. Dziewięćdziesięciu pacjentów (36,9%) miało przerzuty do mózgu.

W analizie pierwotnej wskaźnik ORR oceniony przez IRC wyniósł 65,6% (95% CI: 59,2; 71,5). Po dodatkowych 31 miesiącach długoterminowej obserwacji po analizie pierwotnej wskaźnik ORR oceniony przez IRC wyniósł 68,9% (95% CI: 62,6; 74,6). W analizach długoterminowych odnotowano medianę DoR wynoszącą 15,1 miesiąca (95% CI: 12,9; 16,6) według IRC.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Aumseqa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży u pacjentów z rakiem płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym aumolertynib był szybko wchłaniany, a mediana szczytowego stężenia w osoczu występowała po 4-6 godzinach od pojedynczego i wielokrotnego podania. Mediana szczytowego stężenia w osoczu głównego aktywnego metabolitu HAS-719 była obserwowana po 4-6 godzinach od podania dawki po wielokrotnym podaniu. Ekspozycja na aumolertynib i HAS-719 (AUC) oraz  $C_{max}$  zwiększały się w sposób nieco mniej niż proporcjonalny w zakresie dawek od 55 do 220 mg. Stężenia aumolertynibu w stanie stacjonarnym osiągnięto w ciągu 8 dni, przy około 1,8-krotnym nagromadzeniu w AUC po podaniu raz na dobę. Stężenia HAS-719 w stanie stacjonarnym osiągnięto w ciągu 15 dni, przy około 4,6-krotnym nagromadzeniu w AUC po podaniu aumolertynibu raz na dobę.

Parametry farmakokinetyczne aumolertynibu i HAS-719 po podaniu wielokrotnym przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5. Parametry farmakokinetyczne wielokrotnych dawek aumolertynibu i HAS-719 po podaniu doustnym 110 mg aumolertynibu dorosłym pacjentom z NDRP**

| <b>Parametr*</b>             | <b>Aumolertynib<br/>Średnia (% CV)<br/>(N = 237)</b> | <b>HAS-719<br/>Średnia (% CV)<br/>(N = 237)</b> |
|------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| $C_{max}$ (ng/ml)            | 353 (53)                                             | 118 (37)                                        |
| AUC <sub>tau</sub> (ng×h/ml) | 6602 (53)                                            | 2468 (36)                                       |
| $C_{min}$ (ng/ml)            | 223 (58)                                             | 87,4 (38)                                       |

\* Na podstawie analizy niekompartimentowej z części 3, części dotyczącej zwiększenia dawki, badania fazy I/II  
AUC<sub>tau</sub> = pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu od punktu zerowego do końca okresu między dawkami,  
 $C_{max}$  = maksymalne stężenie,  $C_{min}$  = minimalne stężenie, CV = współczynnik zmienności

### Wpływ pokarmu

Na podstawie badania klinicznego farmakokinetyki stwierdzono, że pokarm nie zmienia biodostępności aumolertynibu w stopniu istotnym klinicznie (AUC zwiększyło się o 20% [90% CI: 10; 30] bez zmiany  $C_{max}$ ).

### Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej pozorna objętość dystrybucji aumolertynibu u pacjentów z NDRP w stanie stacjonarnym wynosiła 875 l. Wiązanie aumolertynibu i HAS-719 z białkami osocza *in vitro* jest wysokie ( $\geq 99,5\%$ ). Wykazano, że aumolertynib wiąże zarówno albuminę, jak i  $\alpha$ -kwaśną glikoproteinę bez zależności od stężenia w stężeniach istotnych klinicznie *in vitro*. Stosunek stężenia aumolertynibu we krwi do stężenia w osoczu u ludzi wynosił  $<1$ , co wskazuje na ograniczone przenikanie do czerwonych krwinek.

### Metabolizm

Aumolertynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, przy mniejszym udziale CYP3A5, CYP1A2 i CYP2A6. HAS-719 jest aktywnym głównym metabolitem krążącym, który powstaje w wyniku N-demetylacji.

## Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 110 mg aumolertynibu u ludzi około 85% podanej dawki było wydalane z kałem w postaci aumolertynibu i jego metabolitów, natomiast około 5% dawki było wydalane z moczem. Średni końcowy okres półtrwania aumolertynibu i HAS-719 wynosił odpowiednio około 31 i 55 godzin.

## Inne informacje dotyczące interakcji między lekami (DDI)

### *Interakcje z białkami transportowymi*

Badania *in vitro* wykazały, że aumolertynib nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i MATE2-K.

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że aumolertynib nie hamował działania OATP1B3, OAT3, MATE2-K ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. bile salt export pump, BSEP).

Aumolertynib jest słabym inhibitorem polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1, transportera anionów organicznych (ang. organic anion transporter, OAT)1 oraz OCT2 *in vitro*. Biorąc pod uwagę  $C_{max}$  dla aumolertynibu po podaniu dawki 110 mg raz na dobę, nie przewiduje się, aby interakcje między aumolertynibem a substratami OATP1B1, OAT1 i OCT2 miały znaczenie kliniczne.

Na podstawie badań *in vitro* aumolertynib jest substratem P-gp i białek oporności raka piersi (BCRP).

Na podstawie badań *in vitro* aumolertynib jest inhibitorem BCRP, jednak na podstawie analizy farmakokinetycznej opartej na fizjologii (ang. physiologically based pharmacokinetic, PBPK) nie przewiduje się, aby interakcje między aumolertynibem a substratami BCRP miały znaczenie kliniczne.

### *Interakcje z enzymami metabolizującymi leki*

Na podstawie badań *in vitro* aumolertynib nie hamował głównych enzymów cytochromu P450 u ludzi (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 [2 substraty]).

*In vitro* aumolertynib indukował ekspresję CYP1A2, jednak nie przewiduje się, aby efekt ten miał znaczenie kliniczne. *In vitro* aumolertynib indukował ekspresję CYP3A4 i był zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. W badaniu klinicznym aumolertynib zmniejszył ekspozycję na midazolam (wrażliwy substrat CYP3A) o około 27%, dlatego uważa się go za słaby induktor CYP3A (patrz punkt 4.5).

Stwierdzono, że aumolertynib jest inhibitorem UGT1A1 i UGT2B7 *in vitro*. Biorąc pod uwagę stężenia  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym po dawce dobowej 110 mg, nie ma to prawdopodobnie znaczenia klinicznego. Nie można wykluczyć interakcji jelitowych, jednak ich wpływ kliniczny nie jest znany.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Wiek, płeć, masa ciała i pochodzenie etniczne*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnych zależności między ekspozycją w stanie stacjonarnym ( $AUC_{ss}$ ) a wiekiem pacjentów (zakres: od 27 do 89 lat), płcią (60% kobiet), pochodzeniem etnicznym i masą ciała (zakres: od 37 do 106 kg).

Większość zdrowych ochotników i uczestników dotychczasowych badań pochodziła z grupy etnicznej Chińczyków Han. Jednak dane z badania pomostowego dotyczącego farmakokinetyki pojedynczej dawki u zdrowych ochotników nie wykazały żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce aumolertynibu między osobami pochodzenia chińskiego a osobami innego pochodzenia (w tym osobami rasy białej, czarnej/afroamerykańskiej i iberyjskiej/latynoamerykańskiej). Dodatkowe badanie dotyczące farmakokinetyki w stanie stacjonarnym przeprowadzone wśród europejskich pacjentów z NDRP nie wykazało żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce aumolertynibu i jego metabolitu HAS-719 między osobami pochodzenia chińskiego a osobami innego pochodzenia (rasy białej).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Metabolizm wątrobowy jest główną drogą klirensu aumolertynibu, a CYP3A4 jest głównym enzymem katalizującym biotransformację aumolertynibu. W badaniach klinicznych  $C_{max}$  i AUC były zmniejszone odpowiednio o 54% i 31% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz o około 64% i 50% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Jednak nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na niezwiązany aumolertynib u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono wpływu czynności wątroby (ocenianej na podstawie markerów czynności wątroby: AspAT, AlAT, albumina, bilirubina całkowita oraz kategorii zaburzeń czynności wątroby według National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) na ekspozycję na aumolertynib.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane z badań klinicznych wskazują, że klirens nerkowy aumolertynibu jest nieistotny. W związku z tym nie przewiduje się, aby zmniejszona czynność nerek wpływała na farmakokinetykę aumolertynibu.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na aumolertynib i HAS-719 była podobna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ( $60 \leq CL_{Cr} < 90$  ml/min), pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $30 \leq CL_{Cr} \leq 60$  ml/min) oraz pacjentów z prawidłową czynnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min). Nie badano stosowania aumolertynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Główne wyniki obserwowane w badaniach toksyczności dawek wielokrotnych u szczurów i (lub) psów obejmowały działania na skórę, układ pokarmowy, jamę ustną, oczy, męskie gruczoły sutkowe, wątrobę i płuca, które były zgodne z farmakologią hamowania EGFR. Zaobserwowane wyniki nie zapewniły marginesów bezpieczeństwa w odniesieniu do klinicznie istotnej ekspozycji. Toksyczność narządów docelowych przy tolerowanych dawkach uległa zazwyczaj całkowitej lub częściowej regeneracji w trakcie lub pod koniec fazy regeneracyjnej toksyczności przewlekłej.

Dane niekliniczne wskazują, że aumolertynib i jego metabolit (HAS-719) hamują kanał h-ERG i nie można wykluczyć działania wydłużającego odstęp QTc (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością aumolertynibu. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że nie oczekuje się, aby aumolertynib wykazywał działanie fototoksyczne.

### Szkodliwy wpływ na reprodukcję

W badaniu płodności u szczurów, w którym podawanie dawki rozpoczęto przed zagnieżdżeniem się zarodka, przy dawce 100 mg/kg zaobserwowano zmniejszenie średniej liczby ciałek żółtych, miejsc zagnieżdżenia się zarodków i żywych płodów, a także zwiększenie liczby poronień po zagnieżdżeniu się zarodka. Nie odnotowano żadnych zmian związanych z leczeniem w parametrach nasienia. Biorąc pod uwagę również niektóre opublikowane dane dotyczące obniżonej płodności myszy pozbawionych ekspresji *Egfr*, leczenie aumolertynibem może wpływać negatywnie na płodność kobiet. Poziomy ekspozycji przy dawce 30 mg/kg, które nie wykazują wpływu na płodność szczurów, są porównywalne z poziomami osiąganymi u pacjentów przy maksymalnej zalecanej dawce.

W badaniu rozwoju zarodkowego i płodowego u szczurów nie zaobserwowano wpływu aumolertynibu na rozwój zarodkowy i płodowy przy dawkach do 100 mg/kg (odpowiadających 3,4-krotności ekspozycji klinicznej przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi).

W badaniu rozwoju zarodkowego i płodowego u królików zwierzęta otrzymywały dawki w zakresie od 5 do 30 mg/kg/dobę, co odpowiadało poziomom ekspozycji poniżej (0,1- do 0,6-krotnie) poziomów osiąganych u pacjentów przy maksymalnej zalecanej dawce. Na wszystkich poziomach dawek zaobserwowano działanie toksyczne dla matek. W szczególności śmiertelność matek i poronienia samoistne obserwowano przy dawkach  $\geq 15$  mg/kg, a przedwczesne porody występowały przy dawkach 30 mg/kg. Śmiertelność płodów odnotowano przy wszystkich poziomach dawek, przy czym zmniejszenie liczby żywych płodów zaobserwowano przy dawce 30 mg/kg. Badanie płodów wykazało związane z leczeniem skutki dla rozwoju mostka płodu (zmniejszona szybkość kostnienia przy wszystkich dawkach i zmniejszona liczba kręgów mostkowych przy dawkach  $\geq 15$  mg/kg), a także zwiększenie nieprawidłowości rozgałęzienia tętnic (przy wszystkich dawkach).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ a)  
Laktoza  
Sodu stearylofumarany (E485)  
Magnezu stearynian (E572)

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z aluminiowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, uszczelnionym metodą indukcji cieplnej, z wkładem osuszającym z żelazem krzemionkowym wewnątrz i białą nakrętką z polipropylenu (PP).

Każda butelka zawiera 60 tabletek powlekanych.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/25/2006/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Holandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aumsega 55 mg tabletki powlekane  
aumolertynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera aumolertynibu mesylan odpowiadający 55 mg aumolertynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka osuszającego ani nie wyjmować go z butelki.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
79539 Loerrach  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/25/2006/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

aumseqa 55 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aumsega 55 mg tabletki powlekane  
aumolertynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera aumolertynibu mesylan odpowiadający 55 mg aumolertynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
79539 Loerrach, Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/25/2006/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Aumseqa 55 mg tabletki powlekane** aumolertynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Aumseqa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aumseqa
3. Jak przyjmować lek Aumseqa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aumseqa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Aumseqa i w jakim celu się go stosuje**

Lek Aumseqa zawiera substancję czynną aumolertynib, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej, stosowanych w leczeniu nowotworów. Lek Aumseqa stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występują określone zmiany (mutacje) w genie kodującym EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu).

Lek Aumseqa stosuje się, jeśli nowotwór jest w stadium miejscowo zaawansowanym lub rozprzestrzenił się na inne części ciała. Można go stosować:

- jako pierwszy lek otrzymany w leczeniu nowotworu, gdy nowotwór wykazuje mutacje zwane aktywującymi mutacjami EGFR lub
- jeśli pacjent był już leczony innymi lekami z grupy inhibitorów kinazy białkowej, a nowotwór wykazuje mutację EGFR T790M.

#### **Jak działa lek Aumseqa**

W komórkach raka płuca białko EGFR jest często nadmiernie aktywne z powodu mutacji genetycznych, co powoduje niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Lek Aumseqa działa poprzez blokowanie EGFR, gdy zawiera on określone mutacje. Może to pomóc spowolnić lub zatrzymać rozwój raka płuca. Może to również pomóc w zmniejszeniu rozmiaru guza.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania tego leku lub powodu jego przepisania pacjentowi należy zwrócić się do lekarza.

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aumseqa**

### **Kiedy nie przyjmować leku Aumseqa**

- jeśli pacjent ma uczulenie na aumolertynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma lub miał:
  - o zaburzenie rytmu serca, takie jak nieprawidłowo szybkie lub nieregularne bicie serca lub stan zwany wydłużeniem odstępu QT;
  - o spokrewnionych członków rodziny, którzy mieli nieprawidłowo szybki lub nieregularny rytm serca lub zmarli nagle z powodu problemów sercowych.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta, należy porozmawiać z lekarzem.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Aumseqa należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występowało zapalenie płuc;
- u pacjenta występowały problemy z sercem lub podwyższone ciśnienie krwi – lekarz będzie pacjenta uważnie obserwował;
- pacjent miał zakrzep krwi w naczyniu krwionośnym;
- u pacjenta występowała w przeszłości choroba nerek lub wątroby – lekarz przeprowadzi badania w celu oceny pracy nerek i wątroby i może kontynuować ich monitorowanie podczas leczenia.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewny), należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem tego leku.

Podczas przyjmowania tego leku należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli:

- u pacjenta wystąpią nagle trudności w oddychaniu razem z kaszlem lub gorączką;
- u pacjenta występuje szybkie lub nieregularne bicie serca, zawroty głowy, uczucie oszołomienia, dyskomfort w klatce piersiowej, duszności lub omdlenia;
- u pacjenta występuje ciężka biegunka lub wymioty;
- u pacjenta występują niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, trudności w poruszaniu rękami lub nogami, ciemny kolor moczu lub zmniejszenie ilości oddawanego moczu. Mogą to być oznaki poważnego stanu zapalnego mięśni.

### **Dzieci i młodzież**

Nie podawać leku Aumseqa dzieciom i młodzieży, ponieważ nie wiadomo, czy lek Aumseqa jest bezpieczny i skuteczny u osób w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Aumseqa a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków ziołowych i leków, które wydawane są bez recepty. Wynika to z faktu, że lek Aumseqa może wpływać na działanie niektórych innych leków. Ponadto niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Aumseqa.

Lek Aumseqa może wpływać na skuteczność działania następujących leków i (lub) nasilać ich działania niepożądane, lub te leki mogą wpływać na działania niepożądane leku Aumseqa. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę o przyjmowane przez pacjenta leki, w szczególności:

- werapamil – stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego i w celu kontrolowania bólu w klatce piersiowej
- pozakonazol, itraconazol, worykonazol, ketokonazol, flukonazol – stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych
- rytonawir, kobicystat, nelfinawir, lopinawir – stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)/AIDS

- klarytromycyna – stosowana w leczeniu zakażenia bakteryjnego
- dabigatran – stosowany w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi.
- feksofenadyna – stosowana w leczeniu objawów alergii
- digoksyna – stosowana w przypadku nieregularnego bicia serca lub innych problemów z sercem
- kolchicina – stosowana w celu łagodzenia objawów dna moczanowej
- nefazodon – stosowany w leczeniu depresji.
- metformina – stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2

Następujące leki mogą osłabić działanie leku Aumseqa. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę o przyjmowane przez pacjenta leki:

- fenytoina sodowa, karbamazepina, fenobarbital – stosowane w leczeniu napadów padaczkowych.
- ryfampicyna, ryfabutyna – stosowane w leczeniu gruźlicy i bakteryjnego zapalenia opon mózgowych.
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.
- bozentan – stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego.
- mitotan – stosowany w leczeniu choroby Cushinga
- efawirenz – stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV/AIDS.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych powyżej leków, przed przyjęciem leku Aumseqa należy poinformować o tym lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem odpowiednie opcje leczenia.

### **Stosowanie leku Aumseqa z jedzeniem i piciem**

Podczas przyjmowania leku Aumseqa należy unikać picia soku grejpfrutowego, ponieważ może on nasilać działania niepożądane.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### Ciąża

Ponieważ istnieje ryzyko, że lek Aumseqa może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, należy unikać zajścia w ciążę podczas stosowania tego leku.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lekiem Aumseqa. Powodem tego jest fakt, że lek ten może pozostawać w organizmie przez pewien czas.

Lek Aumseqa może wpływać na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiednie metody antykoncepcji.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, powinna niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz zdecyduje wspólnie z pacjentką, czy należy kontynuować przyjmowanie leku Aumseqa.

#### Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania tego leku. Powodem tego jest fakt, że nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki i czy istnieje ryzyko dla dziecka. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia lekiem Aumseqa do 4 tygodni po zakończeniu leczenia lekiem Aumseqa.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Aumseqa wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może wystąpić zmęczenie i zawroty głowy. W przypadku wystąpienia zmęczenia i (lub) zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

### **Lek Aumseqa zawiera laktozę**

Lek Aumseqa zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek Aumseqa zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę dobową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek Aumseqa**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### Ile przyjmować

Zalecana dawka to dwie tabletki po 55 mg raz na dobę.

W razie potrzeby lekarz może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki 55 mg na dobę lub tymczasowo przerwać leczenie. Ważne jest, aby informować lekarza o występujących działaniach niepożądanych.

#### Jak przyjmować ten lek

- Tabletki Aumseqa przyjmuje się doustnie.
- Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy rozgryzać ani gryźć, ponieważ opracowano je do połykania w całości.
- Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Lek Aumseqa należy przyjmować codziennie o mniej więcej tej samej porze.

Należy poinformować lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę, jeśli pacjent ma trudności z połykaniem tabletek.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Aumseqa**

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecona należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Może być konieczna pomoc medyczna.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Aumseqa**

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją natychmiast po przypomnieniu sobie. Jeśli jednak kolejna dawka ma być przyjęta w ciągu mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (tzn. 2 razy po 2 tabletki) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Aumseqa**

Ważne jest, aby przyjmować ten lek codziennie, przez czas zalecony przez lekarza.

Nie należy przerywać stosowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

**W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną:**

**Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):**

- Zapalenie płuc. Lek Aumseqa może powodować zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, zapalenie płuc), które u niektórych osób może prowadzić do śmierci. Objawami mogą być między innymi:
  - o nagłe trudności w oddychaniu razem z kaszlem i gorączką
  - o duszności w spoczynku lub nasilające się podczas wysiłku fizycznego
  - o suchy kaszel, który nie ustępuje.
- Zakrzepy krwi. Lek Aumseqa może spowodować powstanie zakrzepu krwi w płucach (zatorowość płucna). Objawy mogą się znacznie różnić i obejmują:
  - o duszność
  - o ból w klatce piersiowej
  - o kaszel z krwią

Zakrzepy krwi mogą również tworzyć się w innych częściach ciała. Objawy obejmują:

- o szybkie lub nieregularne bicie serca
  - o uczucie oszołomienia
  - o nadmierne pocenie się
  - o gorączka
  - o ból lub obrzęk nóg
  - o wilgotną skórę
- Zmiany rytmu serca. Lek Aumseqa może wpływać na aktywność elektryczną serca, co u niektórych osób może prowadzić do potencjalnie ciężkiej choroby serca. Może to powodować:
  - o bardzo szybkie lub nieregularne bicie serca powodujące omdlenia
  - o zawroty głowy
  - o uczucie oszołomienia
  - o dyskomfort w klatce piersiowej
  - o dusznośćRyzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca może być większe u osób z istniejącą chorobą serca lub przyjmujących inne leki.
- Zapalenie mięśni i uszkodzenie mięśni. Lek Aumseqa może powodować stan zapalny lub rozpad tkanki mięśniowej, co może prowadzić do uszkodzenia nerek. Objawy uszkodzenia mięśni obejmują:
  - o niewyjaśnione bóle mięśni, wrażliwość lub osłabienie mięśni,
  - o trudności w poruszaniu rękami lub nogami,
  - o ciemny kolor moczu,
  - o lub zmniejszenie ilości oddawanego moczu.

**Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):**

- *Niewydolność serca lub problem z mięśniem sercowym.* Lek Aumseqa może wpływać na to, jak dobrze serce pompuje krew. Objawy obejmują:
  - o przyspieszone bicie serca
  - o duszność w spoczynku
  - o zmęczenie
  - o obrzęki nóg, kostek i stóp

Ryzyko wystąpienia tych problemów z sercem może być większe u osób z istniejącą chorobą serca lub przyjmujących inne leki.

Należy przerwać przyjmowanie leku Aumseqa i natychmiast zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli wystąpi którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych.

## Inne działania niepożądane

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- nieprawidłowy poziom aktywności enzymów wątrobowych znanych jako aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i aminotransferaza alaninowa (AlAT) – enzymy te występują normalnie we krwi w niewielkich ilościach, a zwiększenie ich aktywności może być oznaką chorej lub uszkodzonej wątroby.
- niedokrwistość – schorzenie, w którym występuje niedobór zdrowych czerwonych krwinek niezbędnych do transportu odpowiedniej ilości tlenu do tkanek organizmu
- kaszel, katar, ból gardła spowodowany zakażeniem zatok, migdałków lub gardła
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, częste oddawanie moczu, częsta potrzeba oddawania moczu, ból lub ucisk w plecach lub podbrzuszu, krew w moczu, mętny, ciemny lub dziwnie lub intensywnie pachnący mocz, w niektórych przypadkach zmieszany z krwią
- zmniejszenie liczby płytek krwi – komórek krwi, które pomagają w krzepnięciu krwi
- zmniejszenie liczby białych krwinek – zmniejszenie liczby komórek zwalczających choroby
- biegunka
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi – zwiększenie stężenia może być oznaką chorej lub uszkodzonej wątroby.
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi, co może być oznaką uszkodzenia mięśni
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, co może być oznaką problemów z nerkami
- zmniejszenie poziomu sodu lub potasu we krwi, co może powodować nudności i wymioty, bóle głowy, splątanie, niepokój i drażliwość, osłabienie mięśni, skurcze, śpiączkę lub napady padaczkowe
- owrzodzenie jamy ustnej
- wysypka
- świąd – nieprzyjemne uczucie na skórze, które wywołuje chęć drapania się.
- wymioty

**Często** (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ciśnienie krwi wyższe niż zwykle
- nieprawidłowo wysoki poziom kwasu moczowego we krwi, który może powodować obrzęk i ból stawów
- zmniejszenie apetytu
- suchość oczu, niewyraźne widzenie
- zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi – może być oznaką pewnego rodzaju uszkodzenia tkanki lub choroby.
- zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, co może wskazywać na problemy z wątrobą, trzustką lub nerkami
- zmniejszenie liczby limfocytów – zmniejszenie liczby białych krwinek, co może prowadzić do obniżenia zdolności organizmu do zwalczania zakażeń
- nudności
- zwiększenie ilości białka w moczu, co może powodować jego spienienie i może być oznaką problemów z nerkami.
- suchość skóry
- swędząca, czerwona wysypka skórna
- obrzęk i ropa wokół paznokci, pogrubione lub przebarwione paznokcie
- zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc – zakażenie płuc.
- zapalenie spojówek – zakażenie oczu.

**Niezbyt często** (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- dyskomfort w oku lub uczucie ciała obcego w oku
- zaczerwienienie oczu
- zmiany białówek oczu powodujące niewyraźne widzenie
- opuchnięta powieka (opuchnięte powieki)
- czerwone, tkliwe guzki na skórze
- zaczerwienienie, obrzęk i ból dłoni i (lub) podeszew stóp

- grudki lub krosty zlokalizowane wokół włosa lub mieszka włosowego

W razie zaobserwowania któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Aumseqa**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka z tabletkami powinna zawierać środek osuszający, który pomaga utrzymać tabletki w stanie suchym. Jeśli nie ma go lub aluminiowe zamknięcie pod nakrętką jest otwarte lub uszkodzone podczas pierwszego otwarcia butelki, należy skontaktować się z farmaceutą, który doradzi, co należy zrobić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Aumseqa**

- Substancją czynną jest aumolertynib. Każda tabletka powlekana zawiera aumolertynibu mesylan odpowiadający 55 mg aumolertynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (E460), karboksymetyloskrobia sodowa (typ a), laktoza, sodu stearylofumarany (E485), magnezu stearynian (E572), alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b) i żelaza tlenek żółty (E172) (patrz punkt 2).

### **Jak wygląda lek Aumseqa i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane są 7 mm, okrągłe, dwuwypukłe, żółte, z wytłoczonym napisem „E1” z jednej strony i gładkie na odwrocie.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną plastikową butelkę z 60 tabletkami powlekanymi i środkiem osuszającym. Nie połykać środka osuszającego. Nie wyjmować go z butelki.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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



**Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.