

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aumseqa 55 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 15,3 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido de libertação imediata, redondo, com 7 mm, amarelo claro, com “E1” gravado numa face e liso na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aumseqa em monoterapia é indicado para:

- o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, cujos tumores têm deleções no exão 19 ou mutações de substituição no exão 21 (L858R) do EGFR (para a seleção de doentes com base em biomarcadores, ver secção 4.2).
- o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a mutação T790M do EGFR (para a seleção de doentes com base em biomarcadores, ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Aumseqa deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência na utilização de medicamentos oncológicos.

Seleção de doentes

O estado da mutação do EGFR em amostras tumorais ou de plasma deve ser avaliado por um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE com a correspondente finalidade prevista. Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste validado alternativo (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada de Aumsega é de 110 mg (2 comprimidos de 55 mg) uma vez por dia.

Este medicamento deve ser continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se uma dose de Aumsega for esquecida, deve ser tomada no mesmo dia e assim que o doente se lembrar. Contudo, caso a dose programada seguinte deva ser tomada nas 12 horas seguintes, a dose esquecida tem de ser omitida. O doente não deve tomar duas doses juntas para compensar uma dose esquecida.

Prolongamento do intervalo QTc

Tem de ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento, pelo menos uma vez durante as primeiras 3 semanas de terapêutica e periodicamente daí em diante, conforme clinicamente indicado. As anomalias do intervalo QTc devem ser prontamente controladas (ver Tabela 1 e secção 4.4).

Insuficiência cardíaca

Para doentes com fatores de risco cardiovascular conhecidos e condições que podem afetar a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), a função cardíaca deve ser monitorizada com, pelo menos, uma avaliação da FEVE antes do início do tratamento e durante o tratamento com Aumsega (ver secção 4.4).

Coadministração com inibidores potentes da CYP3A4

Se a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (tais como sumo de toranja, claritromicina, itraconazol ou lopinavir) não puder ser evitada, a dose de Aumsega deve ser reduzida de 110 mg para 55 mg (ver secção 4.5).

Modificações da dose devido a reações adversas

Pode ser necessário interromper e/ou reduzir a dose ou até a sua descontinuação permanente com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Se for necessário reduzir a dose, então a dose deve ser reduzida de 110 mg (2 comprimidos) para 55 mg (1 comprimido) tomados uma vez por dia.

As orientações para a modificação da dose devido a reações adversas são fornecidas na Tabela 1.

Tabela 1. Modificações da dose de Aumsega recomendadas devido a reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificação da dose
Doença pulmonar intersticial	Qualquer grau	Descontinuar Aumsega permanentemente.
Prolongamento do intervalo QTc	Prolongamento do intervalo QTc > 480 a ≤ 500 msec (Grau 2)	Suspender Aumsega até 2 semanas. Se o intervalo QTc não tiver recuperado para ≤ 480 msec, descontinuar Aumsega permanentemente. Se o intervalo QTc recuperar para ≤ 480 msec ou para uma margem de 30 msec em relação ao valor inicial, retomar o tratamento com 110 mg.

		Monitorizar os ECG pelo menos semanalmente durante 2 semanas após o retorno para ≤ 480 msec. Monitorizar e suplementar os níveis de eletrólitos, conforme clinicamente indicado. Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5).
	Prolongamento do intervalo QTc > 500 msec ou > 60 msec em relação ao valor inicial (Grau 3)	Suspender Aumseqa até 2 semanas. Se o intervalo QTc não tiver recuperado para ≤ 480 msec ou para uma margem de 30 msec em relação ao valor inicial, descontinuar Aumseqa permanentemente. Se o intervalo QTc recuperar para ≤ 480 msec: • retomar o tratamento com a dose de 110 mg para a primeira ocorrência. • retomar o tratamento com a dose de 55 mg para a segunda ocorrência ou a primeira ocorrência em doentes com fatores de risco (ver secção 4.4). Descontinuar Aumseqa permanentemente se ocorrer recorrência de sintomas/sinais a qualquer momento com a dose reduzida (55 mg). Monitorizar os ECG pelo menos semanalmente durante 2 semanas após o retorno do intervalo QTc para ≤ 480 msec. Monitorizar e suplementar os níveis de eletrólitos, conforme clinicamente indicado. Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5).
	Prolongamento associado a <i>torsade de pointes</i>, taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de outras arritmias graves	Descontinuar Aumseqa permanentemente.
Insuficiência cardíaca	Diminuição absoluta, assintomática da FEVE $> 10\%$ em relação ao valor inicial ou para menos de 50%	Suspender Aumseqa até 2 semanas. Se a FEVE regressar ao valor inicial ou $\geq 50\%$:

		• retomar o tratamento com a dose de 110 mg para a primeira ocorrência. • retomar o tratamento com a dose de 55 mg para a segunda ocorrência. Descontinuar Aumseqa permanentemente se ocorrer recorrência de sintomas/sinais a qualquer momento com a dose reduzida (55 mg).
	Insuficiência cardíaca congestiva sintomática	Descontinuar Aumseqa permanentemente.
Creatinina fosfoquinase (CK) sérica aumentada / rabdomiólise	Grau 3 com sintomas musculares (p. ex., sensibilidade ao toque muscular, espasmos musculares ou mialgia)	Suspender Aumseqa até 2 semanas. Se os sintomas musculares se resolverem e o aumento da CK sérica for $\leq$ Grau 3: • retomar o tratamento com a dose de 110 mg para a primeira ocorrência. • retomar o tratamento com 55 mg para a segunda ocorrência. Descontinuar Aumseqa permanentemente se ocorrer recorrência de sintomas/sinais a qualquer momento com a dose reduzida (55 mg). Se os sintomas musculares não se resolverem e o aumento da CK não melhorar para $\leq$ Grau 2, descontinuar Aumseqa permanentemente.
	Grau 4 com ou sem sintomas musculares (p. ex., sensibilidade ao toque muscular, espasmos musculares ou mialgia)	Suspender Aumseqa até 2 semanas. Se os sintomas musculares se resolverem e o aumento da CK sérica for $\leq$ Grau 3, retomar o tratamento com a dose de 55 mg para a primeira ocorrência. Descontinuar Aumseqa permanentemente se ocorrer recorrência de sintomas/sinais a qualquer momento com esta dose. Se os sintomas musculares não se resolverem e o aumento da CK permanecer $\geq$ Grau 3, descontinuar Aumseqa permanentemente.
Outras reações adversas	$\geq$ Grau 3	Suspender Aumseqa até 2 semanas. Se a reação adversa recuperar para $\leq$ Grau 2: • retomar o tratamento com a dose de 110 mg para a primeira ocorrência • retomar o tratamento com a dose de 55 mg para a segunda ocorrência. Descontinuar Aumseqa permanentemente se ocorrer recorrência de sintomas/sinais a qualquer momento com a dose reduzida (55 mg).

		Se a reação adversa não recuperar para $\leq$ Grau 2, descontinuar Aumseqa permanentemente.
--	--	---

Grau = Intensidade classificada segundo os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute* (NCI) CK = creatinaquinase, ECG = eletrocardiograma, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, QTc = QT corrigido

Populações especiais

Não é necessária modificação da dose devido à idade, peso corporal, sexo, etnia ou tabagismo do doente (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessária modificação da dose para os idosos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Com base em estudos clínicos, não é necessária modificação da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Com base em estudos clínicos e numa análise de farmacocinética (FC) populacional, não é necessária modificação da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. O aumolertinib não foi avaliado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [CLC] < 30 ml/min) ou doença renal terminal. Deve proceder-se com cautela ao utilizar Aumseqa em doentes com compromisso renal grave ou terminal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia do Aumseqa em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento é para utilização por via oral.

Os dois comprimidos de 55 mg devem ser engolidos inteiros com água e sem os mastigar ou esmagar.

Aumseqa deve ser tomado aproximadamente à mesma hora todos os dias. Pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.

Síndrome congénita do QT longo (ver secção 4.4).

História familiar de morte cardíaca súbita ou de arritmia ventricular polimórfica (ver secção 4.4).

Intervalo QT/QTc > 500 msec, independentemente do método de correção (ver secções 4.2 e 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado mutacional do EGFR

Ao considerar a utilização de Aumseqa como um tratamento para doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, é necessário determinar o estado mutacional do EGFR. Deve ser realizado

um teste de mutações do EGFR validado, utilizando DNA tumoral derivado de uma amostra de tecido ou DNA tumoral circulante (DNAct) obtido de uma amostra de plasma.

Uma determinação positiva do estado mutacional do EGFR com um teste baseado em tecido ou baseado em plasma indica elegibilidade para o tratamento com Aumsega. Contudo, se for utilizado um teste de DNAct baseado em plasma e o resultado for negativo, é aconselhável efetuar um teste baseado em tecido, sempre que possível, pois o teste baseado em plasma pode fornecer um resultado falso negativo. Apenas devem ser utilizados testes com utilidade demonstrada para a determinação do estado mutacional do EGFR.

Prolongamento do intervalo QTc

Ocorreu prolongamento do intervalo QTc em indivíduos tratados com Aumsega (ver secção 4.8). Foi notificada uma morte cardíaca súbita em estudos clínicos com Aumsega. Os indivíduos com anomalias cardíacas clinicamente importantes do ritmo e condução, tal como medido pelo ECG em repouso, foram excluídos dos estudos clínicos.

Os doentes devem ser informados sobre o risco de prolongamento do QT, os seus sinais e sintomas (palpitações, tonturas, síncope ou mesmo paragem cardíaca) e devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente, caso ocorram.

Tem de ser realizado um ECG antes do início do tratamento, pelo menos uma vez durante as primeiras 3 semanas de terapêutica e periodicamente daí em diante, conforme clinicamente indicado. O QT corrigido (QTc) para a frequência cardíaca deve ser inferior a 480 mseg antes do início do tratamento e, na presença de um QT anormal, os médicos devem reavaliar minuciosamente o benefício/risco de iniciar Aumsega (ver secção 4.3). No caso de o prolongamento do intervalo QTc se situar entre 480 mseg e 500 mseg, o início do tratamento com Aumsega deve permanecer excecional e deve ser acompanhado de monitorizaçãorigorosa.

Recomenda-se a descontinuação do tratamento e a modificação da dose em doentes que desenvolvam um prolongamento do intervalo QTc confirmado > 480 mseg (ver secção 4.2). Os doentes com intervalos QTc prolongados, que desenvolvam sintomas ou sinais de arritmia grave incluindo, entre outros, *torsade de pointes* e taquicardia ventricular, devem descontinuar permanentemente o tratamento com Aumsega e serem tratados de imediato com os cuidados de saúde normais.

A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada sempre que possível durante o tratamento com Aumsega. Os doentes devem ser tratados com precaução e sujeitos a monitorização rigorosa quanto a prolongamento do intervalo QTc, no caso de a utilização de uma alternativa adequada não ser possível (ver secções 4.2, 4.5 e 4.8).

Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva, anomalias eletrolíticas ou que estão a utilizar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5) devem ser submetidos a monitorização regular do eletrocardiograma (ECG) e dos eletrólitos. Em caso de vômitos e/ou diarreia intensos, tem de ser realizada uma avaliação das anomalias dos eletrólitos séricos, especialmente da hipocaliemia e hipomagnesiemia (ver secção 4.2).

Insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca, incluindo acontecimentos fatais ou potencialmente fatais, ocorreu pouco frequentemente em indivíduos tratados com Aumsega (ver secção 4.8). Os indivíduos tinham de ter uma FEVE > 40% para serem incluídos nos estudos clínicos.

Para doentes com fatores de risco cardiovascular conhecidos ou condições que podem afetar a FEVE, a função cardíaca deve ser monitorizada com, pelo menos, uma avaliação da FEVE antes do início do tratamento e durante o tratamento com Aumsega, conforme clinicamente indicado. Para doentes que desenvolvam insuficiência cardíaca congestiva sintomática durante o tratamento, deve ser considerada

uma monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE, e Aumsega deve ser descontinuado permanentemente (ver secções 4.2 e 4.8).

Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foi notificada DPI em indivíduos tratados com Aumsega (ver secção 4.8). A DPI pode ser fatal ou potencialmente fatal. Os indivíduos com história clínica de DPI, de DPI induzida por fármacos, pneumonite por radiação que necessitou de tratamento com esteroides ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes com episódios agudos e/ou exacerbações de sintomas pulmonares (p. ex., dispneia, tosse ou febre) sem causa clara devem ser investigados quanto a uma possível DPI durante o tratamento com Aumsega. O tratamento deve ser interrompido enquanto se investigam estes sintomas. Caso a DPI seja confirmada, Aumsega deve ser descontinuado permanentemente e deve ser iniciado um tratamento apropriado para a DPI.

Acontecimentos tromboembólicos venosos

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e enfarte cerebral, em indivíduos tratados com Aumsega, incluindo em indivíduos a receber agentes antitrombóticos (ver secção 4.8). Caso ocorram sinais e sintomas clínicos de acontecimentos tromboembólicos ou haja suspeita dos mesmos, os doentes devem ser avaliados com rapidez, seguido de tratamento apropriado. Aumsega deve ser suspenso e o doente estabilizado antes de retomar a terapêutica.

Aumento da creatinaquinase (CK) sérica e risco de rabdomiólise

Ocorreu aumento da CK sérica em estudos clínicos com a dose recomendada (ver secção 4.8). Embora na maioria dos casos o aumento da CK sérica tenha sido assintomático e não levou a descontinuações, também ocorreram elevações da CK de Grau 3 com sintomas musculares e elevações da CK de Grau 4 com ou sem sintomas musculares, indicativo de rabdomiólise.

A CK sérica deve ser determinada antes de iniciar Aumsega e periodicamente durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor, sensibilidade ao toque ou fraqueza musculares sem explicação, dificuldade em mover os braços ou as pernas, urina cor de chá escuro ou diminuição da micção.

A administração concomitante de Aumsega deve ser evitada com medicamentos que podem aumentar a CK sérica ou inibidores potentes da CYP3A4, pois estes podem aumentar o risco de elevação da CK sérica e/ou de sintomas musculares (ver secção 4.5).

Se ocorrer rabdomiólise, Aumsega deve ser suspenso e o tratamento da rabdomiólise deve ser iniciado, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Coadministração com inibidores da CYP3A4

A coadministração de Aumsega com inibidores moderados ou potentes da CYP3A4 deve ser evitada. Se a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (tais como sumo de toranja, claritromicina, itraconazol ou lopinavir) não puder ser evitada, a dose de Aumsega deve ser reduzida de 110 mg para 55 mg (ver secção 4.5).

Monitorização de rotina

Função renal

O aumento da CK sérica (ver acima) pode estar associado a compromisso renal agudo. A função renal deve ser monitorizada antes de se iniciar Aumseqa e periodicamente durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Função hepática

Foram observadas anomalias em provas da função hepática (incluindo aumentos dos níveis de alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST] e bilirrubina sérica) durante o tratamento com aumolertinib, incluindo lesão hepática induzida por fármacos (LHIF). A função hepática deve ser monitorizada antes de se iniciar Aumseqa e periodicamente durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. A frequência da monitorização deve ser ajustada de acordo com a intensidade das anomalias ou sintomas da função hepática.

Lactose

Aumseqa contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose diária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de aumolertinib

Coadministração com inibidores da CYP3A4

O aumolertinib é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4. Num estudo de interação medicamentosa, a coadministração de aumolertinib com um inibidor potente da CYP3A4 (itraconazol) aumentou significativamente a exposição ao aumolertinib (a área sobre a curva da concentração plasmática *versus* o tempo [AUC] aumentou 3,7 vezes). A coadministração de Aumseqa com inibidores moderados (p. ex., verapamilo, fluconazol) ou potentes (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, itraconazol, lopinavir) da CYP3A4 deve ser evitada. Se a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 não puder ser evitada, a dose de Aumseqa deve ser reduzida de 110 mg para 55 mg (ver secção 4.2).

Coadministração com inibidores da BCRP e da gp-P

Com base em dados *in vitro*, o aumolertinib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). A administração concomitante de aumolertinib com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras deve ser evitada, pois pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de aumolertinib. Se a coadministração com esses inibidores for inevitável, a monitorização clínica é recomendada.

Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de aumolertinib

Coadministração com indutores da CYP3A4

Num estudo de interação medicamentosa, a coadministração de aumolertinib com um indutor potente da CYP3A4 (rifampicina) diminuiu a exposição ao aumolertinib (a AUC diminuiu cerca de 90%). A coadministração de Aumseqa com indutores moderados (p. ex., bosentano, efavirenz) ou potentes (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína sódica, hipericão) da CYP3A4 não é recomendada.

Potencial para aumolertinib afetar a exposição a outros medicamentos

Substratos da CYP3A

Num estudo clínico, o aumolertinib diminuiu a exposição do midazolam (um substrato sensível da CYP3A) em aproximadamente 27%. Por conseguinte, o aumolertinib é considerado um indutor fraco da CYP3A e pode diminuir as concentrações de medicamentos que são substratos da CYP3A. A utilização concomitante com substratos sensíveis da CYP3A para os quais pequenas alterações na exposição podem levar a perda de eficácia (p. ex., alguns contraceptivos hormonais, certos agentes anticancerígenos e anti-infecciosos) ou com substratos da CYP3A com um índice terapêutico estreito (p. ex., tacrolímus, ciclosporina, sirolímus, fentanilo) deve ser evitada. Se a utilização concomitante não puder ser evitada, a resposta clínica deve ser monitorizada e o ajuste da dose do substrato da CYP3A deve ser considerado, de acordo com a sua informação de prescrição.

Interações com transportadores de fármacos

Com base em estudos *in vitro*, o aumolertinib é um inibidor da glicoproteína-P (gp-P). Num estudo clínico de interação medicamentosa, o aumolertinib aumentou a concentração máxima (C_{max}) média e a AUC no estado estacionário da fexofenadina (substrato sensível da gp-P) em 86% e 67%, respetivamente. Deve proceder-se com cautela ao administrar Aumsega com medicamentos que são substratos sensíveis da gp-P com um índice terapêutico estreito (p. ex., digoxina, dabigatrano, colquicina), e estes doentes devem ser monitorizados de perto quanto a sinais de tolerabilidade alterada, em resultado do aumento da exposição dos medicamentos concomitantes enquanto estão a receber Aumsega.

Com base num estudo *in vitro*, o aumolertinib é um inibidor da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)1 e do transportador de catiões orgânicos (OCT)1. Não foram realizados estudos clínicos para investigar interações com substratos da MATE1 e OCT1; por conseguinte, o potencial efeito *in vivo* da inibição concomitante da MATE1 ou OCT1 por Aumsega é desconhecido. Recomenda-se cautela quando o aumolertinib é coadministrado com substratos sensíveis da MATE1 ou OCT1 com um índice terapêutico estreito.

Com base num estudo *in vitro*, o aumolertinib é um inibidor da BCRP. Não foram realizados estudos clínicos para investigar interações com a BCRP. Por conseguinte, a coadministração de aumolertinib com substratos sensíveis da BCRP deve ser evitada. Se essa coadministração for inevitável, recomenda-se uma monitorização clínica de perto quanto a exposição aumentada ou efeitos adversos do substrato da BCRP.

Efeito de substâncias ativas que reduzem o ácido gástrico no aumolertinib

Não se antecipam alterações clinicamente relevantes na exposição ao aumolertinib com agentes que reduzem o ácido gástrico, tais como a famotidina ou o omeprazol. Aumsega pode ser coadministrado com agentes que reduzem o ácido gástrico sem ajuste da dose.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitarem engravidar durante o tratamento com Aumsega. As doentes devem utilizar contraceção altamente eficaz durante o tratamento e durante 4 semanas após a conclusão do tratamento com Aumsega. Aumsega pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.5). Aconselhar as doentes a evitarem a utilização concomitante com contraceptivos hormonais combinados (p. ex., pílula, adesivo, anel). As mulheres que utilizam contraceção hormonal devem ser aconselhadas a utilizarem um método contraceptivo alternativo (p. ex., sistema intrauterino não hormonal) ou um contraceptivo não hormonal adicional (p. ex., preservativo) durante a utilização concomitante e durante 4 semanas após a descontinuação de Aumsega.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de aumolertinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento (ver secção 5.3). Mecanicamente, todos os medicamentos cujo alvo é o EGFR têm o potencial para causar efeitos nefastos fetais. Com base no seu mecanismo de ação e em dados pré-clínicos, Aumseqa não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o aumolertinib ou os metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Aumseqa e durante 4 semanas após a conclusão do tratamento com Aumseqa.

Fertilidade

Em estudos em animais, foram observados impactos na fertilidade de fêmeas (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos sobre o efeito de aumolertinib na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Aumseqa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada fadiga e tonturas em alguns doentes após a administração de Aumseqa. Os doentes com estes sintomas devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até à resolução dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em indivíduos tratados com Aumseqa foram aspartato aminotransferase (AST) aumentada (40,4%), hiponatremia (37,2%), alanina aminotransferase (ALT) aumentada (33%), CK sérica aumentada (31,7%), contagem de leucócitos (WBC) diminuída (30,6%), contagem de plaquetas diminuída (29,4%), infeções do trato respiratório superior (23,3%) e erupção cutânea (22,8%). A reação adversa de Grau ≥ 3 notificada com mais frequência foi CK sérica aumentada (7,5%).

As reações adversas graves mais frequentes foram tromboembolia venosa (4,2%), infeções pulmonares e do trato respiratório inferior (2,8%) e infeção do trato urinário (1,1%).

Ocorreu descontinuação do tratamento devido a reações adversas em 2,2% dos indivíduos. A reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação do tratamento foi a DPI, que ocorreu em 0,4% dos indivíduos.

Ocorreu interrupção do tratamento e redução da dose devido a reações adversas em 12,1% e 3,1% dos indivíduos, respetivamente. A reação adversa mais frequente que resultou em interrupção ou redução da dose foi a CK sérica aumentada (ocorreu em 6,1% e 2,0% dos indivíduos, respetivamente); a interrupção da dose devido a ALT aumentada ocorreu em 1,8% dos indivíduos.

Lista tabelada de reações adversas

Os dados descritos nesta secção refletem a exposição a Aumseqa em participantes com CPNPC positivo para mutação do EGFR. Quinhentos e quarenta e cinco (545) participantes receberam Aumseqa com a dose recomendada de 110 mg uma vez por dia em 2 estudos principais multicêntricos: 1 estudo de Fase 3 no contexto de primeira linha (HS-10296-03-01, AENEAS) e 1 estudo de Fase 1/2 em participantes pré-tratados (HS-10296-12-01, APOLLO) (ver secção 5.1). Todas as reações adversas notificadas estão apresentadas na Tabela 2, listadas por classe de sistemas de órgãos, termo MedDRA e frequência, com as reações mais frequentes listadas em primeiro lugar.

As seguintes definições aplicam-se à terminologia da frequência utilizada daqui em diante: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2. Reações adversas notificadas em participantes tratados com Aumseqa

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferido do MedDRA	Reações adversas	
		Frequência de todos os graus	Frequência de Grau ≥ 3
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior ^a	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Infeções do trato urinário ^b	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Infeção pulmonar e do trato respiratório inferior ^c	Frequentes	Frequentes
	Conjuntivite ^d	Frequentes	-
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequentes	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiponatremia ^{*e}	Muito frequentes	Frequentes
	Hipocaliemia ^{*f}	Muito frequentes	Frequentes
	Apetite diminuído	Frequentes	Pouco frequentes
	Hiperuricemia	Frequentes	-
Afeções oculares	Olho seco ^g	Frequentes	-
	Visão turva ^h	Frequentes	-
	Desconforto ocular ⁱ	Pouco frequentes	-
	Hiperemia ocular ^j	Pouco frequentes	-
	Sensação anormal no olho ^k	Pouco frequentes	-
	Alterações da córnea ^l	Pouco frequentes	-
	Edema da pálpebra ^m	Pouco frequentes	-
Cardiopatas	Insuficiência cardíaca ⁿ	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hipertensão ^o	Frequentes	Frequentes
	Tromboembolia venosa ^p	Frequentes	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ^q	Muito frequentes	-
	Doença pulmonar intersticial ^r	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Ulceração da boca ^s	Muito frequentes	-
	Vômitos	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Náuseas	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^t	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Prurido	Muito frequentes	-
	Paroníquia	Frequentes	-
	Pele seca	Frequentes	-
	Dermatite ^u	Frequentes	-
	Eritema ^v	Pouco frequentes	-
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Pouco frequentes	-
	Foliculite	Pouco frequentes	-

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferido do MedDRA	Reações adversas	
		Frequência de todos os graus	Frequência de Grau ≥ 3
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Creatinaquinase sérica aumentada	Muito frequentes	Frequentes
	Rabdomiólise	Frequentes	Frequentes
	Dor nas extremidades	Frequentes	Pouco frequentes
	Mialgia	Frequentes	-
	Fraqueza muscular	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Creatininemia aumentada *	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Proteinúria	Frequentes	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aspartato aminotransferase (AST) aumentada *	Muito frequentes	Frequentes
	Contagem de leucócitos (WBC) diminuída *	Muito frequentes	Frequentes
	Alanina aminotransferase (ALT) aumentada *	Muito frequentes	Frequentes
	Contagem de plaquetas diminuída *	Muito frequentes	Frequentes
	Bilirrubina sérica aumentada * ^y	Muito frequentes	Pouco frequentes
	QT prolongado no eletrocardiograma	Frequentes	Pouco frequentes
	Desidrogenase láctica sérica aumentada	Frequentes	-
	Gamaglutamiltransferase aumentada	Frequentes	Pouco frequentes
	Contagem de linfócitos diminuída	Frequentes	Frequentes

Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE), versão 4.03.

A intensidade das reações adversas foi avaliada com base nos CTCAE, definindo Grau 1 = ligeira, Grau 2 = moderada, Grau 3 = grave, Grau 4 = potencialmente fatal e Grau 5 = morte.

^a Inclui: sinusite aguda, faringolaringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, amigdalite e infecção do trato respiratório superior.

^b Inclui: cistite, pielonefrite aguda, uretrite e infecção do trato urinário.

^c Inclui: pneumonia atípica, bronquite, pneumonia e expetoração purulenta.

^d Inclui: conjuntivite e conjuntivite alérgica.

^e Inclui: sódio sérico diminuído, hiponatraemia*.

^f Inclui: potássio sérico diminuído, hipocaliemia*.

^g Inclui: olho seco e xerofalmia.

^h Inclui: comprometimento visual e visão turva.

ⁱ Inclui: dor no olho e desconforto ocular.

^j Inclui: hiperemia ocular, hemorragia conjuntival e hemorragia no olho.

^k Inclui: sensação anormal no olho e sensação de corpo estranho nos olhos.

^l Inclui: exfoliação corneana e opacidade corneana.

^m Inclui: edema da pálpebra e inchaço da pálpebra.

ⁿ Inclui: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca crônica, fração de ejeção diminuída e edema pulmonar.

^o Inclui: tensão arterial aumentada, hipertensão.

^p Inclui: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose venosa nos membros, enfarte cerebral e trombose cerebral.

^q Inclui: tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias respiratórias superiores.

^r Inclui: bronquiolite, doença pulmonar intersticial e pneumonite.

^s Inclui: úlcera aftosa, boca seca, glossodinia, ulceração da boca, dor oral, estomatite e ulceração da língua.

^t Inclui: erupção medicamentosa, pápula, mácula, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa e urticária.

^u Inclui: dermatite e dermatite acneiforme.

^v Inclui: eritema e eritema nodoso.

^w Inclui: neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída e contagem de leucócitos diminuída*.

^x Inclui: contagem de plaquetas diminuída* e trombocitopenia.

^y Inclui: bilirrubina sérica aumentada e hiperbilirrubinemia.

* Representa a incidência de achados laboratoriais, não de acontecimentos adversos

Descrição das reações adversas selecionadas

Doença pulmonar intersticial (DPI)

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificada DPI em 16 participantes (2,9%) tratados com Aumsega 110 mg. Foi notificado um caso fatal de DPI. A mediana do tempo até ao aparecimento de DPI foi de 124 dias (amplitude: 2 dias – 932 dias). A mediana do tempo até à resolução da DPI foi de 41 dias (amplitude: 14 dias – 702 dias). Para recomendações específicas, consultar as secções 4.2 e 4.4.

Insuficiência cardíaca

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificada insuficiência cardíaca em 4 participantes (0,7%). Dois participantes (0,4%) notificaram insuficiência cardíaca de Grau ≥ 3 . A mediana do tempo até ao aparecimento de insuficiência cardíaca de qualquer grau foi de 249 dias (amplitude: 84 dias – 381 dias) e a mediana do tempo até à resolução foi de 35 dias (amplitude: 22 dias – 160 dias). Um participante com insuficiência cardíaca morreu devido a edema pulmonar e hemorragia gastrointestinal superior. Quatro participantes (0,7%) tiveram um declínio da FEVE $\geq 10\%$ para um valor absoluto $< 50\%$. Dezanove participantes (3,5%) tiveram um declínio da FEVE $\geq 15\%$, mas a FEVE absoluta permaneceu $\geq 50\%$ nesses participantes. Para recomendações específicas, consultar as secções 4.2 e 4.4.

Prolongamento do intervalo QT

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificado prolongamento do intervalo QT em 51 participantes (9,4%) tratados com Aumsega 110 mg. Em quatro participantes (0,7%) os acontecimentos foram de Grau ≥ 3 . A mediana do tempo até ao aparecimento de prolongamento do intervalo QT de qualquer grau foi de 22 dias (amplitude: 1 dia – 839 dias) e a mediana do tempo até à resolução foi de 100 dias (amplitude: 1 dia – 1068 dias). Sete participantes (1,3%) tiveram acontecimentos sintomáticos, 4 (0,7%) dos quais foram de Grau ≥ 3 . Os acontecimentos sintomáticos notificados foram paragem cardíaca, paragem cardiorrespiratória, morte cardíaca súbita, síncope (n = 2) e arritmia ventricular (n = 2). A mediana do tempo até ao aparecimento de síncope e arritmia ventricular foi de 204 dias e 252 dias, respetivamente. Dois participantes com prolongamento do intervalo QT morreram: 1 devido a morte cardíaca súbita e 1 devido a paragem cardiorrespiratória. Cinco participantes (0,9%) tiveram um intervalo QTcF absoluto máximo > 500 msec e 23 participantes (4,2%) tiveram uma alteração máxima no QTcF em relação ao início do estudo > 60 msec. Para recomendações específicas, consultar as secções 4.2 e 4.4.

Diarreia

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificada diarreia em 72 participantes (13,2%) tratados com Aumsega 110 mg. Em quatro participantes (0,7%) os acontecimentos foram de Grau ≥ 3 . A mediana do tempo até ao aparecimento de diarreia de qualquer grau foi de 27 dias (amplitude: 1 dia – 1046 dias) e a mediana do tempo até à resolução foi de 13 dias (amplitude: 1 dia – 846 dias). Três participantes (0,6%) tiveram AAG de diarreia. Um participante notificou desequilíbrio do potássio. Seis participantes notificaram hipocaliemia de Grau 3. Para recomendações específicas, consultar a secção 4.2.

Creatinaquinase (CK) sérica elevada e rabdomiólise

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificada CK sérica elevada em 173 participantes (31,7%) tratados com Aumsega 110 mg. Em 41 participantes (7,5%) os acontecimentos foram de Grau ≥ 3 . A mediana do tempo até ao aparecimento de CK sérica elevada de qualquer grau foi de 64 dias (amplitude: 1 dia – 926 dias) e a mediana do tempo até à resolução foi de 215 dias (amplitude: 1 dia – 1156 dias). A CK sérica elevada levou à descontinuação do tratamento num participante (0,2%). Os acontecimentos de CK sérica elevada foram considerados rabdomiólise se fossem de Grau 3 com sintomas relacionados com os músculos ou de Grau 4 com ou sem sintomas relacionados com os músculos. No total, 14 participantes (2,6%) tratados com Aumsega 110 mg foram considerados com tendo tido rabdomiólise. Para recomendações específicas, consultar as secções 4.2 e 4.4.

Disfunção hepática

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificada disfunção hepática em 204 participantes (37,4%) tratados com Aumseqa 110 mg. Em 20 (3,7%) destes participantes os acontecimentos foram de Grau $\geq$ 3. A mediana do tempo até ao aparecimento de disfunção hepática de qualquer grau foi de 44 dias (amplitude: 1 dia – 841 dias) e a mediana do tempo até à resolução foi de 62 dias (amplitude: 1 dia – 1036 dias). Foram notificadas elevações da AST e da ALT em 118 (21,7%) e 110 (20,2%) participantes, respetivamente. Treze participantes (2,4%) notificaram AST aumentada de Grau $\geq$ 3 e 5 participantes (0,9%) notificaram ALT aumentada de Grau $\geq$ 3. Um participante (0,2%) notificou lesão hepática induzida por fármacos de Grau $\geq$ 3 com um tempo até ao aparecimento de 8 dias e um tempo até à resolução de 6 dias. Para recomendações específicas, consultar as secções 4.2 e 4.4.

Tromboembolia venosa (TEV)

Em estudos clínicos (N = 545), foi notificada TEV (incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose venosa nos membros) em 39 participantes (7,2%) tratados com Aumseqa 110 mg. Em 17 participantes (3,1%) os acontecimentos foram de Grau $\geq$ 3. A mediana do tempo até ao aparecimento de TEV de qualquer grau foi de 229 dias (amplitude: 8 dias – 1087 dias) e a mediana do tempo até à resolução foi de 142 dias (amplitude: 7 dias – 830 dias). Foi notificada embolia pulmonar em 21 participantes (3,9%), com 15 (2,8%) dos acontecimentos a serem de Grau $\geq$ 3. Foi notificada trombose venosa nos membros em 16 participantes (2,9%), com 2 (0,4%) dos acontecimentos a serem de Grau $\geq$ 3. Foi notificada trombose venosa profunda em 9 participantes (1,7%), com 1 (0,2%) dos acontecimentos a ser de Grau $\geq$ 3. Além disso, foi notificado enfarte cerebral e trombose cerebral, respetivamente, em 4 (0,7%) e 1 (0,2%) participantes, com 3 (0,6%) dos acontecimentos a serem de Grau $\geq$ 3. Para recomendações específicas, consultar as secções 4.2 e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação mencionado [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem accidental com Aumseqa em seres humanos é limitada. A dose mais elevada estudada foi de 260 mg uma vez por dia. A toxicidade potencial de Aumseqa com doses de 260 mg ou superiores é desconhecida. As reações adversas observadas com a dose de 260 mg foram principalmente náuseas e anemia.

Não existe um tratamento específico para uma sobredosagem de Aumseqa. No caso de sobredosagem ou suspeita de sobredosagem, o doente deve ser rigorosamente monitorizado, o tratamento com Aumseqa deve ser suspenso e deve ser fornecido tratamento sintomático, conforme clinicamente necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das proteína cinases, código ATC: L01EB11.

Mecanismo de ação

O aumolertinib é um inibidor das tirosinacinasas (TKI; *tyrosine kinase inhibitor*) do EGFR de molécula pequena, irreversível, com atividade inibitória contra mutações sensibilizadoras para TKI no EGFR (deleção no exão 19 do EGFR [Ex19Del] e L858R do EGFR, respetivamente) e uma mutação

de resistência a TKI do EGFR (T790M do EGFR). O principal metabolito ativo do aumolertinib, o HAS-719, demonstrou um perfil de atividade semelhante ao do aumolertinib.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antiproliferativa

Estudos *in vitro* demonstraram que o aumolertinib inibia potentemente a proliferação de linhas celulares cancerosas mutantes do tipo T790M do EGFR, incluindo as linhas NCI-H1975 (T790M/L858R) PC9-GR (T790M/Del19), com IC₅₀ de 3,3 nM e 2,7 nM, respetivamente. O aumolertinib também inibiu potentemente a proliferação de linhas celulares cancerosas mutantes ativadoras do EGFR, incluindo as linhas HCC827 (EGFR Del19) e PC9 (EGFR Del19), com IC₅₀ de 3,3 nM e 4,1 nM, respetivamente. O aumolertinib apenas inibiu fracamente a proliferação da linha celular cancerosa A431 do EGFR de tipo selvagem, com um IC₅₀ de 596,6 nM.

In vivo, o aumolertinib levou a encolhimento do tumor em modelos de xenoenxerto mutantes T790M/L858R do EGFR e ativadores do EGFR em ratinhos. Em contraste, o aumolertinib demonstrou inibição mínima do crescimento tumoral no modelo de xenoenxerto A431 com EGFR de tipo selvagem.

Efeitos na duração do intervalo QTc

O potencial para prolongamento do intervalo QTc de Aumsega foi avaliado em 49 indivíduos que receberam Aumsega. Foram realizados ECG em série no início do estudo e após uma dose única e no estado estacionário para avaliar o efeito de Aumsega nos intervalos QTc. Uma análise da concentração-QT previu um prolongamento do intervalo QTc com 110 mg de 9,06 mseg, com um limite superior de 11,01 mseg (intervalo de confiança [IC] de 90%).

Eficácia e segurança clínicas

Doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para mutações no EGFR não tratados anteriormente no estudo de Fase 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

A segurança e eficácia de Aumsega para o tratamento de participantes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações no EGFR sensibilizadores para TKI, que não tinham recebido qualquer tratamento sistémico, foram avaliadas num estudo clínico de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por substância ativa (AENEAS) realizado na China. Eram necessárias amostras de tecido tumoral ou de sangue¹ para identificar uma das duas mutações frequentes do EGFR conhecidas por estarem associadas a sensibilidade do EGFR aos TKI (Ex19Del e/ou L858R).

Um total de 429 participantes foram aleatorizados 1:1 para receber Aumsega (110 mg uma vez por dia, n = 214) ou gefitinib (250 mg uma vez por dia, n = 215). Cada ciclo de tratamento tinha 21 dias sem intervalo entre os ciclos (ou seja, toma contínua). A aleatorização foi estratificada por mutações do EGFR (Ex19Del ou L858R) e pela presença de metástases no cérebro no início do estudo (sim ou não). Os participantes continuaram o tratamento até progressão da doença, risco inaceitável para a saúde do doente ou abandono voluntário. Para os doentes a receber gefitinib, era permitido a mudança pós-progressão para Aumsega em regime aberto, desde que as amostras tumorais testassem positivo para a mutação T790M.

A parâmetro de avaliação primário da eficácia era a sobrevida livre de progressão (SLP), tal como avaliado pelo investigador. Os parâmetros de avaliação secundários incluíam a taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta (DdR).

¹ Foi utilizado o ensaio *cobas® EGFR Mutation Test v2* para identificar mutações nos exões 18, 19, 20 e 21 do gene *EGFR* em amostras de tecido e plasma. O ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real foi utilizado como um teste de seleção de terapêutica para auxiliar a selecionar participantes com CPNPC para o tratamento com inibidores de tirosinacina do EGFR.

Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo AENEAS para a população global eram: mediana da idade (59,3 anos), ≥ 65 anos (31,5%), sexo feminino (62,7%), fumador (nunca) (69,9%), asiáticos (100%), estadiotumoral IIIB (6,8%), estadiotumoral IV (93,2%), tipo de tumor: adenocarcinoma (98,1%), estado funcional de desempenho (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 1 (74,8%), metástases no SNC (26,8%). Entre os doentes incluídos, 65,5% tinham a mutação Ex19DEL e 34,5% tinham a mutação L858R. Globalmente, os dados demográficos e as características da doença estavam equilibrados entre os braços de tratamento.

Na análise primária (*cut-off* dos dados [COD]: 15 de janeiro de 2021), Aumsega demonstrou uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na SLP avaliada pelo investigador comparado com o gefitinib (mediana de 19,1 meses e 9,7 meses, respetivamente, razão de riscos (HR; *hazard ratio*) = 0,46, IC de 95%: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). No momento da análise primária, a mediana da duração do seguimento era de 20,5 meses no grupo de Aumsega e de 20,7 meses no grupo de gefitinib.

Foi realizada uma análise atualizada com 6 de agosto de 2021 como a data de COD, tendo sido consistente com a análise primária. A mediana da duração do seguimento era de 26,2 meses no grupo de aumolertinib e de 26,3 meses no grupo de gefitinib.

A Tabela 3 apresenta dados atualizados para a SLP avaliada pelo investigador, a TRO e a DdR.

Tabela 3. Resultados da eficácia do estudo AENEAS segundo a avaliação do investigador

Parâmetro da eficácia	Aumsega	Gefitinib
Sobrevida livre de progressão		
Número de participantes com acontecimentos (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Mediana da SLP em meses (IC de 95%)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (IC de 95%) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Taxa de resposta objetiva [‡]		
TRO, % (IC de 95%)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Resposta completa (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Resposta parcial (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Duração da resposta [‡]		
Mediana da DdR em meses (IC de 95%)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

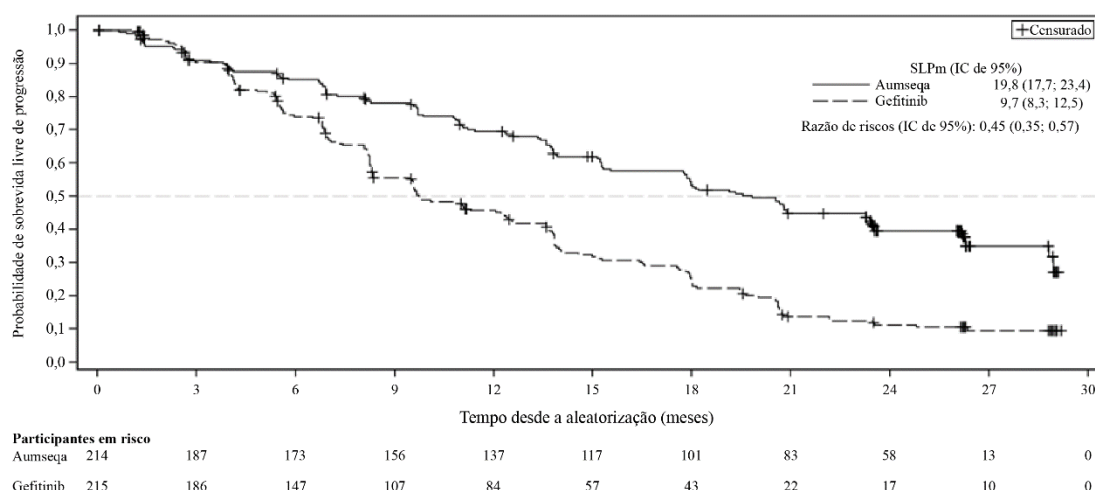
Nota: [1] Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.

IC: intervalo de confiança, HR: razão de riscos, NA: não aplicável/disponível

[‡]Dados para TRO e DdR baseados em resposta não confirmada.

A Figura 1 apresenta uma curva de Kaplan-Meier da SLP avaliada pelo investigador no estudo AENEAS.

Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador no estudo AENEAS*§



*Conjunto de análise completo (CAC)

§. O cut-off dos dados (COD) é 6 de agosto de 2021

Numa análise subsequente com 30 de setembro de 2022 como a data de COD, um total de 109 participantes (50,9%) no braço de tratamento com aumolertinib e 126 participantes (58,6%) no braço de tratamento com gefitinib tinham falecido. A mediana da SG, na data atualizada do COD, era de 39,16 meses no braço de aumolertinib e de 31,15 meses no braço de gefitinib.

Análise do SNC (post-hoc)

Dos 429 participantes, 106 (51 no braço de Aumsega e 55 no braço de gefitinib) tinham metástases cerebrais no início do estudo identificadas e confirmadas por uma comissão de revisão independente (CRI). Neste grupo de participantes, excluindo 7 participantes a receber RT nos 3 meses anteriores ao início do tratamento do estudo, a TRO foi de 60,4% (IC de 95%: 45,3; 74,2) para Aumsega vs. 47,1% (IC de 95%: 32,9; 61,5) para o gefitinib.

Doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para mutações no EGFR tratados anteriormente no estudo de Fase 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

O estudo HS-10296-12-01 (APOLLO), um estudo de Parte 3 (extensão da dose), em regime aberto e de braço único avaliou a segurança e a eficácia de Aumsega com a dose recomendada de 110 mg uma vez por dia em participantes positivos para a mutação T790M. Os participantes tinham de ser positivos para a mutação T790M, tal como determinado por testes no laboratório central utilizando uma amostra de biopsia colhida após progressão da doença a seguir ao tratamento mais recente com TKI do EGFR. O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a TRO, tal como avaliada pela CRI.

Participantes (n = 244) com idade entre os 27 e os 87 anos (mediana de 61,0 anos, com 37,3% dos participantes com ≥ 65 anos) receberam Aumsega uma vez por dia. Destes, 142 (58,2%) eram do sexo feminino e 102 (41,8%) eram do sexo masculino; 178 (73,0%) nunca tinham fumado; 4 eram fumadores ativos (1,6%) e 62 (25,4%) tinham deixado de fumar. Todos os tumores dos participantes tinham a mutação T790M, incluindo os 155 participantes (63,5%) com uma deleção no exão 19, 85 participantes (34,8%) com uma mutação L858R e 4 participantes (1,6%) com outras mutações do EGFR. Oitenta e cinco participantes (34,8%) tinham uma pontuação PS do ECOG de 0 e 159 (65,2%) tinham uma pontuação de 1. Noventa participantes (36,9%) tinham metástases cerebrais.

A TRO avaliada pela CRI foi de 65,6% (IC de 95%: 59,2; 71,5) para a análise primária. Com 31 meses adicionais de seguimento a longo prazo após a análise primária, a TRO avaliada pela CRI foi de 68,9% (IC de 95%: 62,6; 74,6). As análises a longo prazo reportaram uma mediana da DdR de 15,1 meses (IC de 95%: 12,9; 16,6) pela CRI.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Aumseqa em todos os subgrupos da população pediátrica em doentes com cancro pulmonar (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o aumolertinib foi rapidamente absorvido e a mediana da sua concentração plasmática máxima ocorreu 4 a 6 horas após toma única e múltipla. A mediana da concentração plasmática máxima do seu metabolito ativo principal, o HAS-719, foi observada 4 a 6 horas após toma múltipla. As exposições ao aumolertinib e ao HAS-719 (AUC) e as C_{max} aumentaram de uma forma ligeiramente menos do que proporcional ao longo do intervalo de doses de 55 mg a 220 mg. As concentrações do estado estacionário de aumolertinib foram alcançadas em 8 dias, com uma acumulação de cerca de 1,8 vezes na AUC após a administração uma vez por dia. As concentrações do estado estacionário de HAS-719 foram alcançadas em 15 dias, com uma acumulação de cerca de 4,6 vezes na AUC após a administração uma vez por dia de aumolertinib.

Os parâmetros FC de doses múltiplas do aumolertinib e HAS-719 são fornecidos na Tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros FC de doses múltiplas do aumolertinib e HAS-719 após administração oral de 110 mg de aumolertinib a adultos com CPNPC

Parâmetro*	Aumolertinib Média (%CV) (N = 237)	HAS-719 Média (%CV) (N = 237)
C_{max} (ng/ml)	352 (53)	118 (37)
AUC_{tau} (ng×h/ml)	6602 (53)	2468 (38)
C_{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (36)

* Baseado num análise não compartimental da parte 3, a parte de extensão de dose do estudo de Fase 1/2

AUC_{tau} = área sob a curva da concentração plasmática-tempo desde o tempo zero até ao fim do intervalo de dose,

C_{max} = concentração máxima, C_{min} = concentração mínima, CV = coeficiente de variação

Efeitos dos alimentos

Com base num estudo de FC clínico, os alimentos não alteram a biodisponibilidade do aumolertinib numa extensão clinicamente significativa (a AUC aumentou 20% [IC de 90%: 10, 30] sem alteração da C_{max}).

Distribuição

Com base numa análise de farmacocinética populacional, o volume de distribuição aparente do aumolertinib em participantes com CPNPC no estado estacionário era de 875 l. *In vitro*, a ligação do aumolertinib e do HAS-719 às proteínas plasmáticas é elevada ($\geq 99,5\%$). O aumolertinib demonstrou que se liga à albumina e à α -glicoproteína ácida, sem dependência da concentração para as concentrações clinicamente relevantes *in vitro*. O rácio sangue/plasma do aumolertinib nos humanos foi < 1 , indicando uma partição limitada para o interior dos eritrócitos.

Biotransformação

O aumolertinib é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, com menores contribuições da CYP3A5, CYP1A2 e CYP2A6. O HAS-719 é um metabolito ativo importante em circulação que é formado via N-desmetilação.

Eliminação

Após administração oral única de uma dose de 110 mg de aumolertinib a humanos, cerca de 85% da dose administrada foram eliminados nas fezes como aumolertinib e os seus metabolitos, com aproximadamente 5% da dose a serem eliminados na urina. As semividas terminais médias do aumolertinib e do HAS-719 foram de cerca de 31 e 55 horas, respetivamente.

Outras informações sobre interações medicamentosas

Interações com proteínas transportadoras

Estudos *in vitro* demonstraram que o aumolertinib não é um substrato do OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 e MATE2-K.

Com base em estudos *in vitro*, o aumolertinib não inibiu o OATP1B3, OAT3, MATE2-K ou a bomba de exportação de sais biliares (BSEP). O aumolertinib é um inibidor fraco do polipeptídeo de transporte de aniões orgânicos (OATP)1B1, do transportador de aniões orgânicos (OAT)1 e do OCT2 *in vitro*. Considerando a C_{max} para o aumolertinib após uma dose de 110 mg uma vez por dia, não se antecipam que as interações medicamentosas entre o aumolertinib e substratos do OATP1B1, OAT1 e OCT2 sejam clinicamente relevantes.

Com base em estudos *in vitro*, o aumolertinib é um substrato da gp-P e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Com base em estudos *in vitro*, o aumolertinib é um inibidor da BCRP, contudo não se antecipam que as interações medicamentosas entre o aumolertinib e substratos da BCRP sejam clinicamente relevantes, com base numa análise de modelos farmacocinéticos com base fisiológica (PBPK).

Interações com enzimas que metabolizam fármacos

Com base em estudos *in vitro*, o aumolertinib não inibiu as principais enzimas do citocromo P450 humano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4 [2 substratos]).

In vitro, o aumolertinib induziu a expressão da CYP1A2, contudo não se prevê que este efeito seja clinicamente relevante. *In vitro*, o aumolertinib induziu a expressão da CYP3A4 e foi um inibidor dependente do tempo da CYP3A. O aumolertinib diminuiu a exposição do midazolam (um substrato sensível da CYP3A) em aproximadamente 27% num estudo clínico e, por conseguinte, é considerado um indutor fraco da CYP3A (ver secção 4.5).

Constatou-se que o aumolertinib é um inibidor do UGT1A1 e UGT2B7 *in vitro*. Considerando as C_{max} no estado estacionário após uma dose de 110 mg por dia, não é provável que isto seja clinicamente relevante. As interações intestinais não podem ser excluídas, contudo, o impacto clínico é desconhecido.

População especial

Idade, sexo, peso corporal e etnia

Numa análise de FC populacional, não foram identificadas relações clinicamente significativas entre a exposição no estado estacionário (AUC_{ss}) e a idade (intervalo: 27 a 89 anos), sexo (60% de mulheres), etnia e peso corporal (intervalo: 37 kg a 106 kg).

À data, a maioria dos voluntários saudáveis e dos participantes em estudos tinham uma origem étnica Han chinesa. Contudo, dados de um estudo comparado (*bridging study*) da FC de dose única em voluntários saudáveis não encontrou quaisquer diferenças clinicamente significativas na FC do aumolertinib entre indivíduos chineses e não chineses (incluindo indivíduos caucasianos, negros/afro-americanos e hispânicos/latinos). Um estudo adicional de FC no estado estacionário em participantes europeus com CPNPC não encontrou diferenças clinicamente significativas na FC do aumolertinib e do seu metabolito HAS-719 entre indivíduos chineses e não chineses (caucasianos).

Compromisso hepático

O metabolismo hepático é a principal via de depuração do aumolertinib e a CYP3A4 é a principal enzima que catalisa a biotransformação do aumolertinib. Em estudos clínicos, a C_{max} e a AUC foram reduzidas até um máximo de 54% e 31% em participantes com compromisso hepático moderado e em cerca de 64% e 50% em participantes com compromisso hepático grave, respetivamente, comparado com controlos saudáveis. Contudo, não foram observadas alterações clinicamente relevantes na exposição do aumolertinib não ligado em participantes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh).

Com base numa análise de FC populacional, não foi identificado qualquer efeito da função hepática (tal como avaliado pelos marcadores da função hepática AST, ALT, albumina, bilirrubina total e pela categoria de compromisso hepático do *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* [NCI-ODWG]) na exposição ao aumolertinib.

Compromisso renal

Dados de estudos clínicos indicam que a depuração renal do aumolertinib é desprezável. Consequentemente, não se prevê que a FC do aumolertinib seja alterada por uma função renal reduzida.

Numa análise de FC populacional, as exposições ao aumolertinib e ao HAS-719 foram semelhantes em indivíduos com compromisso renal ligeiro ($60 \leq CL_{cr} < 90$ ml/min), moderado ($30 \leq CL_{cr} \leq 60$ ml/min) e doentes com função renal normal ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min). O aumolertinib não foi avaliado em doentes com compromisso renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min) ou doença renal terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais achados observados em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e/ou cães incluíram efeitos na pele, trato gastrointestinal, boca, olhos, glândulas mamárias masculinas, fígado e pulmões, o que era consistente com a farmacologia da inibição do EGFR. Os achados observados não forneceram margens de segurança em relação à exposição clinicamente relevante. As toxicidades nos órgãos-alvo com as doses toleradas, em geral, recuperaram completa ou parcialmente durante ou no fim da fase de recuperação da toxicidade crónica.

Dados não clínicos indicam que o aumolertinib e o seu metabolito (HAS-719) inibem o canal h-ERG e não podem ser excluídos efeitos de prolongamento do intervalo QTc (ver secções 4.4 e 4.8).

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o aumolertinib. Resultados de um estudo *in vitro* revelaram que não é de esperar que o aumolertinib seja fototóxico.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de fertilidade em ratos, no qual a administração foi iniciada antes da implantação, foram observadas diminuições nos números médios de corpos lúteos, locais de implantação, fetos vivos com 100 mg/kg, juntamente com um aumento das perdas pós-implantação. Não foram notadas alterações relacionadas com o tratamento nos parâmetros do esperma. Considerando também alguns dados publicados que referem subfertilidade em ratinhos sem expressão do EGFR, a fertilidade feminina pode ficar comprometida pelo tratamento com aumolertinib. Os níveis de exposição com a dose de 30 mg/kg que mostraram estar isentos de efeitos na fertilidade de ratos são comparáveis aos alcançados em doentes com a dose máxima recomendada.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, não ocorreram efeitos relacionados com o aumolertinib no desenvolvimento embriofetal com doses até 100 mg/kg (correspondendo a 3,4 vezes a exposição clínica com a dose máxima recomendada em seres humanos).

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos, os animais receberam doses entre 5 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia o que correspondia a níveis de exposição inferiores (0,1 a 0,6 vezes) aos alcançados em doentes com a dose máxima recomendada. Foi observada toxicidade materna com todos os níveis de dose. Em particular, foi observada morte materna e abortos espontâneos com

≥ 15 mg/kg e ocorreram partos prematuros com 30 mg/kg. Foi detetada letalidade fetal com todos os níveis de dose, com uma diminuição do número de fetos vivos com 30 mg/kg. O exame dos fetos revelou efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento do esterno fetal (diminuição da taxa de ossificação com todas as doses e diminuição do número de estérnebras com ≥ 15 mg/kg), bem como um aumento de uma anomalia da arborização arterial (com todas as doses).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Glicolato de amido sódico (tipo a)
Lactose
Estearilfumarato de sódio (E485)
Estearato de magnésio (E572)

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.
Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) branco, com um fecho resistente à abertura por crianças de alumínio selado por indução térmica, um recipiente com exsicante à base de sílica gel no interior e uma cápsula de fecho de polipropileno (PP) branca.

Cada frasco contém 60 comprimidos revestidos por película.

Cada embalagem contém um frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2006/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aumseqa 55 mg comprimidos revestidos por película
aumolertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente nem retirá-lo do frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.
Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2006/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

aumsega 55 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aumseqa 55 mg comprimidos revestido por película
aumolertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.
Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2006/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aumseqa 55 mg comprimidos revestido por película aumolertinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aumseqa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Aumseqa
3. Como tomar Aumseqa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Aumseqa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aumseqa e para que é utilizado

Aumseqa contém a substância ativa aumolertinib, que pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores das proteínas cinases que são utilizados para tratar o cancro. Aumseqa é utilizado para tratar adultos com cancro do pulmão de não pequenas células que têm determinadas alterações (mutações) no gene que codifica o EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico).

Aumseqa é utilizado se o seu cancro estiver avançado localmente ou caso se tenha espalhado para outras partes do corpo. Pode ser utilizado:

- como o primeiro medicamento que recebe para o seu cancro quando este tem mutações chamadas mutações ativadoras do EGFR; ou
- se já foi tratado para o seu cancro com outros inibidores das proteína cinases e o seu cancro é positivo para a mutação T790M do EGFR.

Como Aumseqa atua

No cancro do pulmão, a proteína EGFR está frequentemente hiperativa devido a mutações genéticas, causando o crescimento descontrolado das células cancerígenas. Aumseqa atua bloqueando o EGFR quando este possui mutações específicas. Isto pode ajudar a abrandar ou parar o crescimento do seu cancro pulmonar. Também pode ajudar a reduzir o tamanho do tumor.

Se tiver alguma dúvida sobre como este medicamento funciona ou porque é que este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Aumseqa

Não tome Aumseqa

- se tem alergia ao aumolertinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem ou teve:
 - o um distúrbio do ritmo cardíaco, tal como um batimento cardíaco anormalmente rápido ou irregular ou uma condição chamada prolongamento do intervalo QT;
 - o familiares de sangue que já tiveram um batimento cardíaco anormalmente rápido ou irregular ou que morreram subitamente devido a problemas do coração.

Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Aumseqa se:

- teve uma inflamação dos pulmões;
- teve problemas de coração ou tensão arterial elevada - o seu médico irá vigiá-lo de perto;
- teve um coágulo de sangue num vaso sanguíneo;
- tem antecedentes de doença dos rins ou do fígado – o seu médico vai realizar análises para determinar como os seus rins e fígado estão a funcionar e poderá continuar com esta monitorização durante o tratamento.

Se alguma destas situações se aplica a si (ou não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Fale com o seu médico imediatamente enquanto estiver a tomar este medicamento, se:

- tem dificuldade súbita em respirar, juntamente com tosse ou febre;
- tem um batimento cardíaco rápido ou irregular, tonturas, sensação de desmaio, desconforto na zona do peito, falta de ar ou desmaios;
- tem diarreia ou vômitos intensos;
- tem dor, sensibilidade ao toque ou fraqueza musculares sem explicação, dificuldade em mover os braços ou as pernas, urina cor de chá escuro ou diminuição da micção. Estes podem ser sinais de que os seus músculos estão a ficar gravemente inflamados.

Crianças e adolescentes

Não administre Aumseqa a crianças ou adolescentes pois desconhece-se se Aumseqa é seguro e eficaz em pessoas com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Aumseqa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos de venda livre. A razão é que Aumseqa pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam. Igualmente, alguns medicamentos podem afetar a forma como Aumseqa atua.

Aumseqa pode afetar a forma como os seguintes medicamentos atuam e/ou aumentar os efeitos indesejáveis desses medicamentos ou esses medicamentos podem afetar os efeitos indesejáveis de Aumseqa. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre os medicamentos que está a tomar, em particular:

- verapamilo – utilizado para a tensão arterial elevada e para controlar a dor no peito
- posaconazol, itraconazol, voriconazol, cetoconazol, fluconazol – utilizados para tratar infeções fúngicas
- ritonavir, cobicistate, nelfinavir, lopinavir – utilizados para tratar infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)/SIDA
- claritromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- dabigatrano – utilizado para prevenir coágulos de sangue
- fexofenadina – utilizado para tratar sintomas de alergia
- digoxina – utilizado para batimentos cardíacos irregulares ou outros problemas do coração

- colquicina – utilizado para aliviar os sintomas da gota
- nefazodona – utilizado para tratar a depressão
- metformina – utilizado para tratar a diabetes tipo 2

Os seguintes medicamentos podem reduzir a forma como Aumseqa atua. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre os medicamentos que está a tomar:

- fenitoína sódica, carbamazepina, fenobarbital – utilizados para convulsões
- rifampicina, rifabutina – utilizados para a tuberculose e para tratar a meningite bacteriana
- hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas utilizado para a depressão
- bosentano – utilizado para tensão arterial elevada nos pulmões
- mitotano – utilizado para tratar a doença de Cushing
- efavirenz – utilizado para tratar infeções pelo VIH/SIDA

Se está a tomar algum dos medicamentos acima listados, informe o seu médico antes de tomar Aumseqa.

O seu médico vai conversar consigo sobre as opções de tratamento adequadas.

Aumseqa com alimentos e bebidas

Deve evitar beber sumo de toranja enquanto estiver a tomar Aumseqa, pois pode causar efeitos indesejáveis.

Gravidez , amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Como pode existir um risco de que Aumseqa cause danos ao feto, não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Se é capaz de engravidar, tem de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 4 semanas após terminar o tratamento com Aumseqa. A razão é que este medicamento pode permanecer no seu organismo durante algum tempo.

Aumseqa pode interferir com a forma de atuação dos contraceptivos hormonais orais. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção mais apropriados.

Se engravidar durante o tratamento, informe o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir consigo se deve continuar a tomar Aumseqa.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. A razão é porque se desconhece se o medicamento passa para o leite materno e se existe um risco para o seu bebé. A amamentação deve ser parada durante o tratamento com Aumseqa e até 4 semanas após a conclusão do tratamento com Aumseqa.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Aumseqa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Poderá sentir fadiga e tonturas. Se sentir fadiga e/ou tonturas, não conduza ou utilize máquinas até os sintomas se resolverem.

Aumseqa contém lactose

Aumseqa contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Aumseqa contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose diária, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Aumseqa

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada é de dois comprimidos de 55 mg uma vez por dia.

Se necessário, o seu médico poderá reduzir a dose para um comprimido de 55 mg uma vez por dia ou parar temporariamente o tratamento. É importante informar o seu médico sobre os efeitos indesejáveis que possa estar a ter.

Como tomar este medicamento

- Os comprimidos de Aumseqa são tomados por via oral.
- Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Não esmague ou mastigue os comprimidos, pois estes comprimidos foram desenvolvidos para serem engolidos inteiros.
- Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Tome Aumseqa todos os dias, aproximadamente à mesma hora.

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dificuldade em engolir comprimidos.

Se tomar mais Aumseqa do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Pode precisar de assistência médica.

Caso se tenha esquecido de tomar Aumseqa

Caso se tenha esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Contudo, se tem de tomar a dose seguinte daí a menos de 12 horas, omita a dose esquecida e tome a dose normal seguinte à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar (ou seja, 2 vezes 2 comprimidos) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Aumseqa

É importante tomar este medicamento todos os dias, durante o tempo que o seu médico receitar. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis, pare de tomar o medicamento e procure assistência médica imediatamente:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Inflamação dos pulmões. Aumseqa pode causar inflamação dos pulmões. (doença pulmonar intersticial, pneumonite) que, em algumas pessoas, pode ser fatal. Os sintomas podem incluir:
 - o dificuldade súbita em respirar, juntamente com tosse e febre
 - o falta de ar em repouso ou que piora ao fazer esforços
 - o tosse seca que não desaparece

- Coágulos de sangue. Aumseqa pode causar um coágulo de sangue nos pulmões (embolia pulmonar). Os sintomas podem variar muito e incluem:
 - o falta de ar
 - o dor na zona do peito
 - o tosse com sangue

Também se podem formar coágulos de sangue noutras partes do corpo. Os sinais e sintomas incluem:

- o batimento cardíaco rápido ou irregular
 - o sensação de desmaio
 - o transpiração excessiva
 - o febre
 - o dor ou inchaço nas pernas
 - o pele pegajosa
- Alterações do ritmo cardíaco. Aumseqa pode afetar a atividade elétrica do coração que, em algumas pessoas, pode levar ao desenvolvimento de um problema cardíaco potencialmente grave. Isto pode resultar em:
 - o batimento cardíaco muito rápido ou irregular que causa desmaios
 - o tonturas
 - o sensação de desmaio
 - o desconforto na zona do peito
 - o falta de ar
 O risco de problemas do ritmo cardíaco pode ser superior em pessoas com um problema cardíaco preexistente ou que estão a tomar outros medicamentos.
 - Inflamação e lesão musculares. Aumseqa pode causar inflamação ou a destruição dos seus tecidos musculares, o que pode levar a lesão renal. Os sintomas de lesão muscular incluem:
 - o dor, sensibilidade ao toque ou fraqueza musculares sem explicação
 - o dificuldade em mover os braços ou as pernas
 - o urina cor de chá escuro
 - o diminuição da micção

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- *Insuficiência cardíaca ou problemas do músculo cardíaco* Aumseqa pode afetar a capacidade de bombear sangue do seu coração. Os sinais e sintomas incluem:
 - o batimento cardíaco acelerado
 - o falta de ar em repouso
 - o cansaço e fadiga
 - o inchaço das pernas, tornozelos e pés

O risco destes problemas do coração pode ser superior em pessoas com um problema cardíaco preexistente ou que estão a tomar outros medicamentos.

Pare de tomar Aumseqa e consulte um médico ou enfermeiro imediatamente se notar algum dos efeitos indesejáveis graves acima indicados.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- nível anómalo de enzimas do fígado, ou seja, aspartato aminotransferase (AST) aumentada e alanina aminotransferase (ALT) aumentada - estas enzimas estão normalmente presentes no sangue com níveis baixos e um aumento pode ser um sinal de fígado doente ou lesionado
- anemia - uma condição em que não existem glóbulos vermelhos saudáveis em número suficiente para transportar adequadamente o oxigénio para os tecidos do seu organismo

- tosse, pingo no nariz, dor de garganta devido a uma infecção dos seios nasais, amígdalas ou garganta
- sensação de ardor ao urinar, micção frequente, vontade frequente de urinar, dor ou pressão nas costas ou na zona baixa do abdómen, sangue na urina, urina turva, escura ou com um cheiro estranho ou forte, misturada com sangue em alguns casos
- contagem de plaquetas diminuída – células do sangue que ajudam o sangue a coagular
- contagem de glóbulos brancos diminuída – diminuição das células que combatem as infecções
- diarreia
- bilirrubina total aumentada – um aumento pode ser um sinal de fígado doente ou lesionado
- creatinaquinase (CK) sérica aumentada, o que pode ser um sinal de lesão muscular
- níveis de creatinina sérica aumentados, o que pode ser um sinal de problemas de rins
- níveis de sódio ou potássio sérico reduzidos, o que pode fazer com que tenha enjoos e vômitos, dor de cabeça, confusão, instabilidade psicomotora e irritabilidade, fraqueza muscular, câibras, coma ou convulsões
- aftas na boca
- erupção na pele
- prurido – uma sensação desagradável na pele que provoca o desejo de coçar.
- vômitos

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- tensão arterial mais elevada do que é normal
- um nível anormalmente elevado de ácido úrico no sangue, que pode causar articulações inchadas e dolorosas
- apetite diminuído
- olhos secos, visão turva
- desidrogenase láctica sérica aumentada – pode ser um sinal de algum tipo de lesão ou doença nos tecidos
- níveis de gamaglutamiltransferase elevados, o que pode indicar problemas de fígado, pâncreas ou rins
- contagem de linfócitos diminuída – redução do número de glóbulos brancos, o que pode levar a uma redução da capacidade de combater infecções
- enjoos
- nível aumentado de proteínas na urina, o que pode resultar em urina com espuma e pode ser um sinal de um problema de rins
- pele seca
- erupção na pele vermelha, com comichão
- inchaço e pus em redor das unhas, unhas espessadas ou descoloridas
- bronquite, pneumonia - infecções dos pulmões
- conjuntivite - infecção dos olhos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- desconforto nos olhos ou sensação de corpo estranho no olho
- vermelhidão dos olhos
- alterações na parte branca dos olhos que tornam a visão pouco nítida
- pálpebras inchadas
- papos vermelhos e sensíveis ao toque na pele
- vermelhidão, inchaço e dor nas palmas das mãos e/ou nas solas dos pés
- borbulhas ou pústulas localizadas em redor de um cabelo ou folículo

Contacte o seu médico ou enfermeiro se notar algum destes efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aumseqa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

O frasco dos comprimidos deve conter um exsicante que ajuda a manter os comprimidos secos. Se estiver em falta ou o selo de alumínio sob a cápsula de fecho estiver aberto ou partido quando abre o frasco pela primeira vez, contacte o seu farmacêutico que o aconselhará sobre o que deve fazer.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aumseqa

- A substância ativa é o aumolertinib. Cada comprimido revestido por película contém mesilato de aumolertinib equivalente a 55 mg de aumolertinib.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), glicolato de amido sódico (tipo a), lactose, estearilfumarato de sódio (E485), estearato de magnésio (E572), álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172) (ver secção 2).

Qual o aspeto de Aumseqa e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são redondos, com 7 mm, biconvexos, amarelos com “E1” gravado numa face e lisos na outra.

Cada embalagem contém um frasco de plástico com 60 comprimidos revestido por película e um exsicante. Não engula o exsicante. Não o retire do frasco.

Titular da autorização de introdução no mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu> e no sítio da internet alemão.