

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Aumsega 55 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje aumolertiníbiu-mezylát zodpovedajúci 55 mg aumolertinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15,3 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetložltá, 7 mm, okrúhla tableta s okamžitým uvoľňovaním, ktorá ma jednej strane vyrazené „E1“ a na opačnej strane je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aumsega je v monoterapii indikovaná na:

- prvú líniu liečby dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), u ktorých majú nádory deléciu v exóne 19 receptora epidermálneho rastového faktora (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) alebo substitučnú mutáciu (L858R) v exóne 21 EGFR (výber pacienta na základe biomarkera pozri v časti 4.2),
- liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC pozitívnym na mutáciu EGFR T790M (výber pacienta na základe biomarkera pozri v časti 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Aumsegou musí začať a musí na ňu dohliadať lekár so skúsenosťami v používaní protinádorových liekov.

Výber pacienta

Stav EGFR mutácie v nádorových alebo plazmových vzorkách sa musí vyhodnocovať prostredníctvom *in vitro* diagnostiky (*in vitro diagnostics*, IVD) s označením CE so zodpovedajúcim určeným účelom. Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, musí sa použiť alternatívny validovaný test (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Aumseqy je 110 mg (2 tablety po 55 mg) jedenkrát denne.

Liečba týmto liekom má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Vynechaná dávka

Ak dôjde k vynechaniu dávky Aumseqy, má sa užiť v rovnaký deň, hneď ako si pacient spomenie. Ak sa však nasledujúca plánovaná dávka má užiť do 12 hodín, potom sa vynechaná dávka musí preskočiť. Pacient nemá užiť dve dávky naraz, aby nahradil vynechanú dávku.

Predĺženie QTc intervalu

Elektrokardiologické vyšetrenie (EKG) sa musí vykonať pred začiatkom liečby, najmenej jedenkrát počas prvých 3 týždňov liečby a následne pravidelne podľa klinickej indikácie. Abnormality v intervale QTc sa majú promptne riešiť (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

Srdcové zlyhanie

U pacientov so známymi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a stavmi, ktoré môžu mať vplyv na ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF), sa má sledovať funkcia srdca a vyhodnocovať LVEF minimálne pred začiatkom liečby a počas liečby Aumseqou (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4

Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako napríklad grepfruitová šťava, klaritromycín, itraconazol alebo lopinavir), dávka Aumseqy sa musí znížiť z 110 mg na 55 mg (pozri časť 4.5).

Úprava dávkovania z dôvodu nežiaducich reakcií

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti sa môže vyžadovať prerušenie dávkovania a/alebo redukcia dávky alebo úplné ukončenie liečby.

Ak je nutné znížiť dávku, potom sa dávka má znížiť zo 110 mg (2 tablety) na 55 mg (1 tableta) s užívaním jedenkrát denne.

Návod na modifikáciu dávkovania z dôvodu nežiaducich reakcií je uvedený v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčané modifikácie dávkovania Aumseqy z dôvodu nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia dávkovania
Intersticiálne ochorenie pľúc	Akýkoľvek stupeň	Trvalé ukončenie liečby Aumseqou.
Predĺženie QTc intervalu	Predĺženie QTc intervalu o > 480 až ≤ 500 ms (2. stupeň)	Prerušte liečbu Aumseqou až na 2 týždne. Ak sa QTc interval nevráti na ≤ 480 ms, natrvalo ukončíte liečbu Aumseqou. Ak sa QTc interval vráti na ≤ 480 ms alebo na hodnotu do 30 ms oproti východiskovej hodnote, obnovte liečbu so 110 mg. Najmenej raz týždenne monitorujte EKG počas 2 týždňov po návrate na ≤ 480 ms. Monitorujte a doplňajte hladiny elektrolytov podľa klinickej indikácie.

		Kontrolujte a upravujte súbežne užívané lieky so známymi účinkami predlžujúcimi QTc interval (pozri časť 4.5).
	Predĺženie QTc intervalu > 500 ms alebo o > 60 ms oproti východiskovej hodnote (3. stupeň)	Prerušte liečbu Aumseqou až na 2 týždne. Ak sa QTc interval nevráti na ≤ 480 ms alebo do hodnoty 30 ms oproti východiskovej hodnote, natrvalo ukončite liečbu Aumseqou. Ak sa QTc vráti na ≤ 480 ms: • obnovte liečbu so 110 mg dávkou pri prvom výskyte. • obnovte liečbu s 55 mg dávkou pri druhom výskyte alebo pri prvom výskyte u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4). Natrvalo ukončite liečbu Aumseqou, ak sa príznaky/prejavy znovu objavia kedykoľvek pri zníženej dávke (55 mg). Najmenej raz týždenne monitorujte EKG počas 2 týždňov po návrate QTc intervalu na ≤ 480 ms. Monitorujte a doplňajte hladiny elektrolytov podľa klinickej indikácie. Kontrolujte a upravujte súbežne užívané lieky so známymi účinkami predlžujúcimi QTc interval (pozri časť 4.5).
	Predĺženie asociované s <i>torsade de pointes</i> , polymorfná ventrikulárna tachykardia alebo prejavy/príznaky iných závažných arytmií	Trvalé ukončenie liečby Aumseqou.
Srdcové zlyhanie	Asymptomatické, absolútny pokles v LVEF > 10 % oproti východiskovej hodnote alebo menej ako 50 %	Prerušte liečbu Aumseqou až na 2 týždne. Ak sa hodnota LVEF vráti na východiskovú hodnotu alebo na ≥ 50 %: • obnovte liečbu so 110 mg dávkou pri prvom výskyte. • obnovte liečbu s 55 mg dávkou pri druhom výskyte. Natrvalo ukončite liečby Aumseqou, ak sa príznaky/prejavy znovu objavia kedykoľvek pri zníženej dávke (55 mg).
	Symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca	Trvalé ukončenie liečby Aumseqou.
	3. stupeň so svalovými príznakmi (napr. citlivosť	Prerušte liečbu Aumseqou až na 2 týždne.

Zvýšená kreatínfosfokináza (CPK) v krvi/rabdomyolýza	svalov, svalové zášklby alebo myalgia)	Ak svalové príznaky ustúpia a CPK v krvi je zvýšená na ≤ 3. stupeň: • obnovte liečbu so 110 mg dávkou pri prvom výskyte. • obnovte liečbu s 55 mg dávkou pri druhom výskyte. Natrvalo ukončíte liečby Aumseqou, ak sa príznaky/prejavy znovu objavia kedykoľvek pri zníženej dávke (55 mg). Ak svalové príznaky neustúpia a ak sa zvýšenie CPK nezlepší na ≤ 2. stupeň, natrvalo ukončíte liečbu Aumseqou.
	4. stupeň s alebo bez svalových príznakov (napr. citlivosť svalov, svalové zášklby alebo myalgia)	Prerušte liečbu Aumseqou až na 2 týždne. Ak svalové príznaky ustúpia a CPK v krvi je zvýšené na ≤ 3. stupeň, obnovte liečbu s 55 mg dávkou pri prvom výskyte. Natrvalo ukončíte liečbu Aumseqou, ak sa príznaky/prejavy znovu objavia kedykoľvek pri tejto dávke. Ak svalové príznaky neustúpia a ak zvýšenie CPK zostane na úrovni ≥ 3. stupňa, natrvalo ukončíte liečbu Aumseqou.
Iné nežiaduce reakcie	≥ 3 . stupeň	Prerušte liečbu Aumseqou až na 2 týždne. Ak sa nežiaduca reakcia lepšie na ≤ 2. stupeň: • obnovte liečbu so 110 mg dávkou pri prvom výskyte • obnovte liečbu s 55 mg dávkou pri druhom výskyte. Natrvalo ukončíte liečby Aumseqou, ak sa príznaky/prejavy znovu objavia kedykoľvek pri zníženej dávke (55 mg). Ak sa nežiaduca reakcia nezlepší na ≤ 2. stupeň, natrvalo ukončíte liečbu Aumseqou.

Stupeň = závažnosť odstupňovaná podľa spoločných kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), CPK = kreatínfosfokináza, EKG = elektrokardiogram, LVEF = ejekčná frakcia ľavej komory, QTc = korigované QT

Osobitné skupiny pacientov

Nevyžaduje sa žiadna modifikácia dávkovania z dôvodu pacientovho veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, etnicity ani fajčenia (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna modifikácia dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe klinických skúšaní sa nevyžaduje žiadna modifikácia dávkovania u pacientov s miernou (Child-Pugh trieda A), stredne závažnou (Child-Pugh trieda B) alebo závažnou (Child-Pugh trieda C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe klinických skúšaní a populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy sa nevyžaduje žiadna modifikácia dávkovania u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Aumolertinib sa nehodnotil u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLC] < 30 ml/min) ani u pacientov v záverečnom štádiu ochorenia obličiek. Keď sa Aumsega používa u pacientov so závažnou poruchou obličiek alebo u pacientov v záverečnom štádiu ochorenia obličiek, má sa postupovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aumsegy u detí alebo dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Dve 55 mg tablety sa majú prehltnúť celé s vodou bez toho, aby sa žuvali alebo drvili.

Aumsega sa má užívať každý deň v približne rovnakom čase. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Vrodený syndróm dlhého QT (pozri časť 4.4).

Náhla srdcová smrť alebo polymorfná ventrikulárna arytmia v rodinnej anamnéze (pozri časť 4.4).

QT/QTc interval > 500 ms bez ohľadu na korekčnú metódu (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyhodnotenie stavu mutácie EGFR

Keď sa zvažuje použitie Aumsegy ako liečby pre pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, je nevyhnutné stanoviť stav mutácie EGFR. Schválený test mutácie EGFR sa má vykonať buď použitím nádorovej DNA izolovanej z tkanivovej vzorky, alebo použitím cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) získanej z plazmatickej vzorky.

Pozitívne stanovenie stavu mutácie EGFR použitím buď tkanivového testu alebo testu plazmy, je indikáciou vhodnosti liečby Aumsejou. Ak sa však použije ctDNA test na báze plazmy a výsledok je negatívny, odporúča sa podľa možnosti urobiť následne test na základe nádorového tkaniva, pretože test na báze plazmy môže viesť k falošne negatívnemu výsledku. Majú sa použiť len testy, u ktorých sa preukázala využiteľnosť na stanovovanie stavu mutácie EGFR.

Predĺženie QTc intervalu

U osôb liečených Aumsejou došlo k predĺženiu QTc intervalu (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach s Aumsejou bola hlásená jedna náhla srdcová smrť. Osoby s klinicky významnými

abnormalitami srdcového rytmu a vodivosti, podľa meraní prostredníctvom EKG v kľude, boli z klinických skúšaní vylúčené.

Pacienti majú byť informovaní o riziku predĺženia QT, jeho prejavoch a príznakoch (palpitácie, závrat, synkopa alebo aj zástava srdca) a má sa im odporúčať, aby ihneď kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich objavia takéto príznaky.

EKG sa musí vykonať pred začiatkom liečby, najmenej jedenkrát počas prvých 3 týždňov liečby a následne pravidelne podľa klinickej indikácie. QT korigované vo vzťahu k srdcovému tepu (QTc) má byť nižšie ako 480 ms pred začiatkom liečby a ak je prítomné abnormálne QT, lekári majú dôkladne opätovne zvážiť pomer prínosu a rizika začatia liečby Aumseqou (pozri časť 4.3). V prípade predĺženia QTc intervalu od 480 ms do 500 ms, sa má liečba Aumseqou začať len vo výnimočných prípadoch a má byť sprevádzaná dôkladným monitorovaním.

Prerušenie liečby a modifikácia dávkovania sa odporúčajú u pacientov, u ktorých sa vyvinulo potvrdené predĺženie QTc intervalu > 480 ms (pozri časť 4.2). Pacienti s predĺženými QTc intervalmi, u ktorých sa vyvinú príznaky alebo prejavy závažnej arytmie, vrátane ale nie výlučne *torsade de pointes* a ventrikulárnej tachykardie, musia natrvalo ukončiť liečbu Aumseqou a okamžite sa musia liečiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

Súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, môže zvýšiť riziko predĺženia QTc intervalu a takejto liečbe je potrebné sa počas liečby Aumseqou vyhnúť, pokiaľ je to možné. Ak nie je možné použiť vhodnú alternatívu, pacienti sa majú liečiť s opatrnosťou a musí sa u nich monitorovať predĺženie QTc intervalu (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Pacienti s kongestívnym zlyhávaním srdca, elektrolytovými abnormalitami alebo pacienti, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.5), majú pravidelne absolvovať elektrokardiogramový (EKG) a elektrolytový monitoring. V prípade silného vracania a/alebo hnačky sa musia vyhodnotiť abnormality sérových elektrolytov, najmä hypokaliémia/hypomagneziémia (pozri časť 4.2).

Srdcové zlyhanie

U osôb liečených Aumseqou sa menej často vyskytovalo srdcové zlyhanie vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných udalostí (pozri časť 4.8). Na zaradenie do klinických skúšaní museli mať osoby LVEF > 40 %.

U pacientov so známymi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo stavmi, ktoré môžu mať vplyv na ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF), sa má sledovať funkcia srdca a vyhodnocovať LVEF prinajmenšom pred začiatkom liečby a počas liečby Aumseqou podľa klinickej indikácie. U pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinie symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca, sa má zvážiť monitorovanie srdca vrátane hodnotenia LVEF a liečba Aumseqou sa má natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Intersticiálne ochorenie pľúc (ILD)

U osôb liečených Aumseqou bolo hlásené ILD (pozri časť 4.8). ILD môže byť smrteľné alebo život ohrozujúce. Z klinických skúšaní boli vylúčené osoby, ktoré mali v lekárskej anamnéze ILD, liekmi indukované ILD, radiačnú pneumonitídu, ktorá vyžadovala liečbu steroidmi, alebo akýkoľvek dôkaz klinicky aktívneho ILD. Pacienti s akútnymi epizódami a/alebo zhoršením pľúcnych príznakov (napr. dyspnoe, kašeľ alebo horúčka) bez jasnej príčiny sa majú počas liečby Aumseqou vyšetriť na možné ILD. Počas vyšetřovania týchto príznakov sa má liečba prerušiť. Ak sa potvrdí ILD, liečba Aumseqou sa má natrvalo ukončiť a má sa začať so zodpovedajúcou liečbou ILD.

Cievne trombembolické udalosti

U osôb liečených Aumseqou boli hlásené trombembolické udalosti vrátane hlbkej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a mozgového infarktu, vrátane osôb dostávajúcich antitrombotiká (pozri časť 4.8). Ak dôjde ku klinickým prejavom a príznakom trombembolických udalostí alebo v prípade podozrenia na takéto udalosti, sa pacient musí promptne vyšetriť a má nasledovať príslušnú liečbu. Liečba Aumseqou sa má prerušiť a pred jej opätovným nasadením sa pacient musí stabilizovať.

Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi (CPK) a riziko rabdomyolýzy

V klinických skúšaní došlo pri odporúčanej dávke k zvýšeniu CPK v krvi (pozri časť 4.8). Hoci vo väčšine prípadov bolo zvýšenie CPK v krvi asymptomatické a neviedlo k ukončeniu liečby, vyskytli sa aj zvýšené hladiny CPK 3. stupňa so svalovými príznakmi a zvýšené CPK 4. stupňa so svalovými príznakmi alebo bez nich, čo indukuje rabdomyolýzu.

CPK v krvi sa má zisťovať pred začatím liečby Aumseqou a pravidelne počas liečby podľa klinickej indikácie.

Pacientom sa má odporúčať, aby hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť svalov alebo svalovú slabosť, problémy pri pohybe rúk alebo nôh, tmavý moč sfarbený ako čaj alebo znížené močenie.

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému podávaniu Aumseqy s liekmi, ktoré môžu zvýšiť CPK v krvi, alebo so silnými inhibítormi CYP3A4, pretože môžu zvyšovať riziko zvýšenia CPK krvi a/alebo svalových príznakov (pozri časť 4.5).

Ak dôjde k rabdomyolýze, liečba Aumseqou sa musí ukončiť a musí sa začať liečba rabdomyolýzy podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému podávaniu Aumseqy so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A4. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako napríklad grepová šťava, klaritromycín, itrakonazol alebo lopinavir), dávka Aumseqy sa musí znížiť z 110 mg na 55 mg (pozri časť 4.5).

Rutinné monitorovanie

Funkcia obličiek

Zvýšená CPK v krvi (pozri vyššie) sa môže spájať s akútnou poruchou funkcie obličiek. Funkcia obličiek sa má monitorovať pred začiatkom liečby Aumseqou a pravidelne počas liečby podľa klinickej indikácie.

Funkcia pečene

Počas liečby aumolertinibom sa pozorovali nezvyčajné výsledky testu funkcie pečene (vrátane zvýšenej alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a hladiny bilirubínu v krvi) vrátane zriedkavo hláseného poškodenia pečene indukovaného liekom (DILI). Funkcia pečene sa má monitorovať pred začiatkom liečby Aumseqou a pravidelne počas liečby podľa klinickej indikácie. Frekvencia monitorovania sa môže upraviť podľa závažnosti abnormalít funkcie pečene alebo príznakov.

Laktóza

Aumsega obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dennej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinné látky, ktoré môžu zvyšovať koncentrácie aumolertinibu v plazme

Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4

Aumolertinib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom enzýmov CYP3A4. V štúdií liekových interakcií (DDI) súbežné podávanie aumolertinibu so silným inhibítorom CYP3A4 (itakonazolom) významne zvyšovalo expozíciu aumolertinibu (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času [AUC] sa zvýšila 3,7-násobne). Je potrebné vyhýbať sa súbežnému podávaniu Aumsegy so stredne silnými (napr. verapamil, flukonazol) alebo silným (napr. grepová šťava, klaritromycín, itakonazol, lopinavir) inhibítormi CYP3A4. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A4, dávka Aumsegy sa musí znížiť z 110 mg na 55 mg (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie s inhibítormi BCRP a P-gp

Na základe *in vitro* údajov je aumolertinib substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (BCRP). Súbežnému podávaniu aumolertinibu s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, sa má vyhnúť, pretože môže viesť k zvýšeným koncentráciám aumolertinibu v plazme. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu s takýmto inhibítorom, odporúča sa klinické monitorovanie.

Účinné látky, ktoré môžu znižovať koncentrácie aumolertinibu v plazme

Súbežné podávanie s induktormi CYP3A4

V štúdií DDI súbežné podávanie aumolertinibu so silným induktorom CYP3A4 (rifampicín) znižovalo expozíciu aumolertinibu (AUC znížená o približne 90 %). Súbežné podávanie Aumsegy so stredne silnými (napr. bosentan, efavirenz) alebo silnými (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín sodný, ľubovník lekársky) induktormi CYP3A4 sa neodporúča.

Schopnosť aumolertinibu ovplyvňovať expozíciu iným liekom

Substráty CYP3A

V klinickom skúšaní Aumolertinib znižoval expozíciu midazolamu (substrát citlivý na CYP3A) o približne 27 %. Aumolertinib sa preto považuje za slabý induktor CYP3A a môže znižovať koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A. Má sa vylúčiť súbežné používanie so substrátmi citlivými na CYP3A, u ktorých môžu malé zmeny v expozícii viesť k strate účinnosti (napr. niektoré typy hormonálnej antikoncepcie, určité onkologické alebo anti-infekčné látky) alebo so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. takrolimus, cyklosporín, sirolimus, fentanyl). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu, má sa monitorovať klinická reakcia a zvážiť úprava dávkovania substrátu CYP3A podľa informácií o predpisovaní.

Interakcie s transportérmi liekov

Na základe *in vitro* štúdií je aumolertinib inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). V klinickom skúšaní DDI aumolertinib zvyšoval priemernú maximálnu koncentráciu v ustálenom stave (C_{max}) o 86 % a AUC fexofenadínu (substrát citlivý na P-gp) o 67 %. Keď sa Aumsega užíva s liekmi, ktoré sú substrátmi citlivými na P-gp s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín), musí sa postupovať s opatrnosťou a títo pacienti sa majú dôkladne monitorovať na známky zmenenej znášanlivosti v dôsledku zvýšenej expozície súbežne podávaným liekom, keď dostávajú Aumsegu.

Na základe *in vitro* štúdie je aumolertinib inhibítorom multiliekovej a toxínovej extrúzie (MATE)1 a transportéra organických kationov (OCT)1. Nevykonali sa žiadne klinické skúšania na vyšetrovanie interakcií so substrátmi MATE1 a OCT1. Preto nie je známy potenciálny *in vivo* účinok súbežnej

inhibície MATE1 alebo OCT1 prostredníctvom Aumsegy. Keď sa aumolertinib podáva súbežne so substrátmi citlivými na MATE1 alebo OCT1 s úzkym terapeutickým indexom, odporúča sa postupovať opatrne.

Na základe *in vitro* štúdie je aumolertinib inhibítorom BCRP. Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie interakcií s BCRP. Preto sa má vyhnúť súbežnému podávaniu aumolertinibu s citlivými substrátmi BCRP. Ak sa takémuto súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa dôkladné klinické monitorovanie zvýšenej expozície alebo nežiaducich účinkov substrátu BCRP.

Vplyv účinných látok redukujúcich žalúdočnú kyselinu na aumolertinib

Nepredpokladajú žiadne klinicky relevantné zmeny v expozícii aumolertinibu s látkami redukujúcimi žalúdočnú kyselinu, ako sú famotidín alebo omeprazol. Aumsega sa môže súbežne podávať s látkami redukujúcimi žalúdočnú kyselinu bez úpravy dávkovania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú byť informované o tom, že nesmú otehotnieť počas užívania Aumsegy. Pacientky musia užívať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 4 týždne po ukončení liečby Aumsejou.

Aumsega môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Poučte pacientky, aby sa vyhli súbežnému použitiu kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (napr. tabletky, náplasť, krúžok). So ženami užívajúcimi hormonálnu antikoncepciu sa má prekonzultovať používanie alternatívnej metódy antikoncepcie (napr. nehormonálny vnútromaternicový systém) alebo ďalšej nehormonálnej antikoncepcie (napr. kondómy) počas súbežného používania a 4 týždňov po ukončení liečby Aumsejou.

Tehotenstvo

Nie sú k dispozícii údaje o použití aumolertinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú a vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). Mechanisticky majú všetky lieky cieľiace na EGFR schopnosť poškodiť plod. Aumsega sa na základe svojho mechanizmu účinku a predklinických údajov nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa aumolertinib alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Počas liečby Aumsejou a počas 4 týždňov po ukončení liečby Aumsejou sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali vplyvy na fertilitu u samičiek (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku aumolertinibu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aumsega má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov boli po podaní Aumsegy hlásené únava a závraty. Pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, treba poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, až kým tieto príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u osôb liečených Aumseqou boli zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (40,4 %), hyponatriémia (37,2 %), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) (33 %), zvýšená CPK v krvi (31,7 %), znížený počet bielych krviniek (30,6 %), znížený počet krvných doštičiek (29,4 %), infekcie horných dýchacích ciest (23,3 %) a vyrážka (22,8 %). Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou ≥ 3 . stupňa bola zvýšená CPK v krvi (7,5 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli venózný trombembolizmus (4,2 %), infekcie dolných dýchacích ciest a pľúc (2,8 %) a infekcia močových ciest (1,1 %).

K ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 2,2 % osôb. Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k ukončeniu liečby bolo ILD, ktoré sa vyskytlo u 0,4 % osôb.

K prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 12,1 % osôb a k redukcii dávky z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 3,1 % osôb. Najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k prerušeniu liečby alebo zníženiu dávky bola zvýšená CPK v krvi (k prerušeniu liečby došlo u 6,1 % osôb a k zníženiu dávky u 2,0 % osôb). K prerušeniu dávkovania z dôvodu zvýšenej ALT došlo u 1,8 % osôb.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje uvedené v tejto časti odrážajú expozíciu Aumseque u osôb s NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR. 545 osôb dostávalo Aumsequ v odporúčanej dávke 110 mg jedenkrát denne v 2 multicentrických pivotných skúšaniach: 1 skúšanie fázy 3 v podmienkach prvej línie (HS-10296-03-01, AENEAS) a 1 skúšanie fázy 1/2 u predtým liečených osôb (HS-10296-12-01, APOLLO) (pozri časť 5.1).

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 2 a sú uvádzané podľa triedy orgánových systémov, pričom zahŕňa termíny MedDRA a frekvenciu a najčastejšie reakcie sa uvádzajú ako prvé.

Nasledujúce definície platia pre nižšie použitú terminológiu pre frekvenciu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie hlásené u osôb liečených Aumseqou

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	
		Frekvencia všetkých stupňov	Frekvencia ≥ 3 . stupňa
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest ^a	Veľmi časté	Menej časté
	Infekcie močových ciest ^b	Veľmi časté	Menej časté
	Infekcia dolných dýchacích ciest a pľúc ^c	Časté	Časté
	Konjunktivitída ^d	Časté	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Veľmi časté	Časté
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyponatriémia ^{*e}	Veľmi časté	Časté
	Hypokaliémia ^{*f}	Veľmi časté	Časté
	Znížená chuť do jedla	Časté	Menej časté
	Hyperurikémia	Časté	-
Poruchy oka	Suché oko ^g	Časté	-

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	
		Frekvencia všetkých stupňov	Frekvencia ≥ 3. stupňa
	Rozmazané videnie ^h	Časté	-
	Očný diskomfort ⁱ	Menej časté	-
	Očná hyperémia ^j	Menej časté	-
	Nezvyčajný pocit v oku ^k	Menej časté	-
	Zmeny rohovky ^l	Menej časté	-
	Opuch viečka ^m	Menej časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Srdcové zlyhanie ⁿ	Menej časté	Menej časté
Poruchy ciev	Hypertenzia ^o	Časté	Časté
	Venózny trombembolizmus ^p	Časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ ^q	Veľmi časté	-
	Intersticiálne ochorenie pľúc ^r	Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté	Menej časté
	Vredy v ústach ^s	Veľmi časté	-
	Vracanie	Veľmi časté	Menej časté
	Nevoľnosť	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^t	Veľmi časté	Menej časté
	Pruritus	Veľmi časté	-
	Paronychia	Časté	-
	Suchá koža	Časté	-
	Dermatitída ^u	Časté	-
	Erytém ^v	Menej časté	-
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Menej časté	-
	Folikulitída	Menej časté	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi	Veľmi časté	Časté
	Rabdomyolýza	Časté	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté	Menej časté
	Myalgia	Časté	-
	Svalová slabosť	Časté	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšený kreatinín v krvi*	Veľmi časté	Menej časté
	Proteinúria	Časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST)*	Veľmi časté	Časté
	Znížený počet bielych krviniek ^{*w}	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená alanínaminotransferáza (ALT)*	Veľmi časté	Časté
	Znížený počet krvných doštičiek ^x	Veľmi časté	Časté
	Zvýšený bilirubín v krvi* ^y	Veľmi časté	Menej časté
	Predĺžený QT na elektrokardiograme	Časté	Menej časté
	Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Časté	-

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	
		Frekvencia všetkých stupňov	Frekvencia ≥ 3 . stupňa
	Zvýšená gama-glutamyltransferáza	Časté	Menej časté
	Znížený počet lymfocytov	Časté	Časté

Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (CTCAE) verzia 4.03.

Závažnosť nežiaducich reakcií sa hodnotila na základe CTCAE s nasledovnými definíciami: 1. stupeň = mierne,

2. stupeň = stredne závažné, 3. stupeň = závažné, 4. stupeň = život ohrozujúce a 5. stupeň = smrť.

^a Zahŕňa: akútnu sinusitídu, laryngofaryngitídu, nazofaryngitídu, faryngitídu, rinitídu, sinusitídu, tonzilitídu a infekciu horných dýchacích ciest.

^b Zahŕňa: cystitídu, akútnu pyelonefritídu, uretritídu a infekciu močových ciest.

^c Zahŕňa: atypickú pneumóniu, bronchitídu, pneumóniu a hnisavé spútum

^d Zahŕňa: konjunktivitídu a alergickú konjunktivitídu.

^e Zahŕňa: znížený sodík v krvi, hyponatriémiu*.

^f Zahŕňa: znížený draslík v krvi, hypokaliémiu*.

^g Zahŕňa: suché oko a xerofthalmiu.

^h Zahŕňa: zhoršenie zraku a rozmazané videnie.

ⁱ Zahŕňa: bolesť oka a očný diskomfort.

^j Zahŕňa: očné hyperémiu, krvácanie spojiviek a krvácanie oka.

^k Zahŕňa: nezvyčajný pocit v oku a pocit cudzieho telesa v očiach.

^l Zahŕňa: exfoliáciu rohovky a zákal rohovky.

^m Zahŕňa: edém viečka a opuch viečka.

ⁿ Zahŕňa: srdcové zlyhanie, chronické zlyhávajúce srdca, zníženú ejekčnú frakciu a opuch pľúc.

^o Zahŕňa: zvýšený krvný tlak, hypertenziu.

^p Zahŕňa: hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu, cievnu trombózu v končatine, mozgový infarkt a mozgovú trombózu.

^q Zahŕňa: kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa v horných dýchacích cestách.

^r Zahŕňa: bronchiolitídu, intersticiálne ochorenie pľúc a pneumonitídu.

^s Zahŕňa: aftový vred, sucho v ústach, glosodýniu, vredy v ústach, bolesť v ústach, stomatitídu a ulceráciu jazyka.

^t Zahŕňa: liekovú erupciu, pľuzgier, makulu, vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku a žihľavku.

^u Zahŕňa: dermatitídu a akneiformnú dermatitídu.

^v Zahŕňa: erytém a erythema nodosum.

^w Zahŕňa: neutropéniu, znížený počet neutrofilov a znížený počet bielych krviniek*.

^x Zahŕňa: znížený počet krvných doštičiek* a trombocytopéniu.

^y Zahŕňa: zvýšený bilirubín v krvi a hyperbilirubinémiu.

* Reprezentuje incidenciu laboratórnych nálezov, a nie incidenciu nežiaducich udalostí.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Intersticiálne ochorenie pľúc (ILD)

V klinických skúšaníach (N = 545) bolo ILD hlásené u 16 osôb (2,9 %) liečených Aumseqou 110 mg. Bol hlásený jeden fatálny prípad ILD. Medián času do nástupu ILD bol 124 dní (rozsah: 2 dni – 932 dni). Medián času do zotavenia ILD bol 41 dní (rozsah: 14 dni – 702 dni). Špecifické odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Srdcové zlyhanie

V klinických skúšaníach (N = 545) bolo srdcové zlyhanie hlásené u 4 osôb (0,7 %). U dvoch osôb (0,4 %) bolo hlásené srdcové zlyhanie ≥ 3 . stupňa. Medián času do nástupu srdcového zlyhania akéhokoľvek stupňa bol 249 dní (rozsah: 84 dni – 381 dni) a medián času do ustúpenia bol 35 dní (rozsah: 22 dni – 160 dni). Jedna osoba so srdcovým zlyhaním zomrela v dôsledku opuchu pľúc a krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U štyroch osôb (0,7 %) pokleslo LVEF o ≥ 10 % na absolútnu hodnotu < 50 %. U devätnástich osôb (3,5 %) pokleslo LVEF o ≥ 15 %, ale absolútna hodnota LVEF zostala na úrovni ≥ 50 %. Špecifické odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Predĺženie QTc

V klinických skúšaníach (N = 545) bolo predĺženie QT hlásené u 51 osôb (9,4 %) liečených Aumseqou 110 mg. U 4 osôb (0,7 %) boli udalosti ≥ 3 . stupňa. Medián času do nástupu predĺženia QT akéhokoľvek stupňa bol 22 dni (rozsah: 1 deň – 839 dni) a medián času do ustúpenia bol 100 dni (1 deň – 1 068 dni). U siedmich osôb (1,3 %) boli udalosti symptomatické, pričom u 4 (0,7 %) boli ≥ 3 . stupňa. Hlásenými symptomatickými udalosťami boli zástava srdca, kardio-respiračná zástava, náhla srdcová smrť, synkopa (n = 2) a ventrikulárna arytmia (n = 2). Medián času do nástupu synkopy bol 204 dni a medián času do nástupu ventrikulárnej arytmie bol 252 dni. U dvoch osôb s predĺžením

QT došlo k úmrtiu: 1 bolo spôsobené náhlou srdcovou smrťou a 1 bolo spôsobené kardio-respiračnou zástavou. 5 osôb (0,9 %) malo maximálny absolútny QTcF interval > 500 ms a u 23 osôb (4,2 %) došlo k maximálnej zmene v QTcF oproti východiskovej hodnote o > 60 ms. Špecifické odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Hnačka

V klinických skúšaniach (N = 545) bola hnačka hlásená u 72 osôb (13,2 %) liečených Aumseqou 110 mg. U 4 osôb (0,7 %) boli udalosti $\geq$ 3. stupňa. Medián času do nástupu hnačky akéhokoľvek stupňa bol 27 dní (rozsah: 1 deň – 1 046 dní) a medián času do ustúpenia bol 13 dní (1 deň – 846 dní). U troch osôb (0,6 %) došlo k hnačke ako závažnej nežiaducej udalosti (SAE). U 1 osoby bola hlásená nerovnováha draslíka. U šiestich osôb bola hlásená hypokaliémia 3. stupňa. Špecifické odporúčania pozri v časti 4.2.

Zvýšená kreatínínfosfokináza (CPK) v krvi a rabdomyolýza

V klinických skúšaniach (N = 545) bola zvýšená CPK v krvi hlásená u 173 osôb (31,7 %) liečených Aumseqou 110 mg. U 41 osôb (7,5 %) boli udalosti $\geq$ 3. stupňa. Medián času do nástupu zvýšenej CPK v krvi akéhokoľvek stupňa bol 64 dní (rozsah: 1 deň – 926 dní) a medián času do ústupu bol 215 dní (4 dni – 1 156 dní). Zvýšená CPK v krvi viedla k ukončeniu liečby u 1 osoby (0,2 %). Udalosti zvýšenej CPK v krvi sa považovali za rabdomyolýzu, ak boli 3. stupňa so svalovými príznakmi alebo 4. stupňa s alebo bez svalových príznakov. Celkovo sa udalosti vyhodnotili ako rabdomyolýza u 14 osôb (2,6 %) liečených Aumseqou 110 mg. Špecifické odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Dysfunkcia pečene

V klinických skúšaniach (N = 545) bola dysfunkcia pečene hlásená u 204 osôb (37,4 %) liečených Aumseqou 110 mg. U 20 z týchto osôb (3,7 %) to boli udalosti $\geq$ 3. stupňa. Medián času do nástupu dysfunkcie pečene akéhokoľvek stupňa bol 44 dní (rozsah: 1 deň – 841 dní) a medián času do ustúpenia bol 62 dní (2 dni – 1 036 dní). Zvýšené AST sa hlásili u 118 (21,7 %) osôb a zvýšené ALT sa hlásili u 110 (20,2 %) osôb. Trinásť osôb (2,4 %) hlásilo zvýšenú AST $\geq$ 3. stupňa a 5 osôb (0,9 %) hlásilo zvýšenú ALT $\geq$ 3. stupňa. Jedna osoba (0,2 %) hlásila liekom indukované poškodenie pečene $\geq$ 3. stupňa s časom do nástupu ochorenia 8 dní a časom do zotavenia 6 dní. Špecifické odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Venózne tromboembolizmus (VTE)

V klinických skúšaniach (N = 545) bol VTE (vrátane hlbkej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a cievej trombózy v končatine) hlásený u 39 osôb (7,2 %) liečených Aumseqou 110 mg. U 17 osôb (3,1 %) boli udalosti $\geq$ 3. stupňa. Medián času do nástupu VTE akéhokoľvek stupňa bol 229 dní (rozsah: 8 dní – 1 087 dní) a medián času do ustúpenia bol 142 dní (7 dní – 830 dní). Pľúcnu embóliu hlásilo 21 osôb (3,9 %), pričom 15 (2,8 %) udalostí bolo $\geq$ 3. stupňa. Cievnú trombózu v končatine hlásilo 16 osôb (2,9 %), pričom 2 (0,4 %) udalosti boli $\geq$ 3. stupňa. Hlbokú žilovú trombózu hlásilo 9 osôb (1,7 %), pričom 1 (0,2 %) udalosť bola $\geq$ 3. stupňa. Okrem toho bol mozgový infarkt hlásený u 4 (0,7 %) osôb a mozgová trombóza bola hlásená u 1 (0,2 % osoby, pričom 3 (0,6 %) udalosti boli $\geq$ 3. stupňa. Špecifické odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s neúmyselným predávkovaním Aumseqou u ľudí sú obmedzené. Najvyššia skúmaná dávka bola 260 mg jedenkrát denne. Potenciálna toxicita Aumseqy pri dávke 260 mg a vyšších dávkach nie je známa. Primárnymi nežiaducimi reakciami pozorovanými pri dávke 260 mg boli nevoľnosť a anémia.

Neexistuje žiadna špecifická liečba na predávkovanie Aumseqou. V prípade predávkovania alebo podozrenia na predávkovanie sa pacient musí dôkladne sledovať, liečba Aumseqou sa musí prerušiť a musí sa poskytnúť symptomatická liečba podľa klinických potrieb.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB11.

Mechanizmus účinku

Aumolertinib je ireverzibilný, malý molekulový inhibítor tyrozínkinázy (TKI) EGFR s inhibičnou aktivitou proti EGFR TKI senzitivizujúcim mutáciám (delécia v exóne 19 EGFR [Ex19Del], respektíve EGFR L858R) a EGFR TKI rezistentnej mutácii (EGFR T790M). Hlavný aktívny metabolit aumolertinibu, HAS-719, vykazoval podobný profil aktivity ako aumolertinib.

Farmakodynamické účinky

Antiproliferačná aktivita

In vitro štúdie demonštrovali, že aumolertinib silno inhibuje proliferáciu EGFR T790M mutantných rakovinových bunkových línií vrátane NCI-H1975 (T790M/L858R) a PC9-GR (T790M/Del19) s IC₅₀ 3,3 nM, respektíve 2,7 nM. Aumolertinib tiež silno inhiboval proliferáciu EGFR aktivujúcich mutantných rakovinových bunkových línií vrátane HCC827 (EGFR Del19) a PC9 (EGFR Del19) s IC₅₀ 3,3 nM, respektíve 4,1 nM. Aumolertinib len slabšie inhiboval proliferáciu štandardnej EGFR rakovinej bunkovej línie A431 s IC₅₀ 596,6 nM.

In vivo aumolertinib viedol k zmenšovaniu nádoru na EGFR T790M/L858R a EGFR aktivujúcich mutantných xenoštepových modeloch u myší. Naopak, aumolertinib vykazoval minimálnu inhibíciu rastu nádoru na xenoštepovom modeli A431 s WT EGFR.

Účinky na trvanie QTc intervalu

Potenciál Aumseqy predlžovať QTc interval sa vyhodnocoval u 49 osôb, ktoré dostávali Aumsequ. Sériové EKG sa vykonávali vo východiskovom stave a po podaní jednej dávky a v ustálenom stave, aby sa vyhodnotil účinok Aumseqy na QTc interval. Na základe analýzy koncentrácie vo vzťahu ku QT sa predikovalo predĺženie QTc intervalu pri 110 mg o 9,06 ms s hornou medzou 11,01 ms (90 % interval spoľahlivosti [IS]).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Predtým neliečené osoby s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC pozitívnym na mutáciu EGFR v skúšaní fázy 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

Účinnosť a bezpečnosť Aumseqy na liečbu osôb s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC nesúcim EGFR TKI-senzitivizujúce mutácie bez akejkoľvek predchádzajúcej systémovej liečby sa vyhodnocovali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy 3 v Číne (AENEAS). Vzorky nádorového tkaniva alebo vzorky krvi¹ museli obsahovať jednu z dvoch bežných mutácií EGFR, o ktorých je známe, že sa spájajú so senzitivitou EGFR TKI (Ex19Del a/alebo L858R).

Celkovo sa 429 osôb randomizovalo v pomere 1 : 1 na užívanie Aumseqy (110 mg jedenkrát denne, n = 214) alebo gefitinibu (250 mg jedenkrát denne, n = 215). Každý liečebný cyklus trval 21 dní

¹ Test cobas® EGFR Mutation Test v2 sa použil na identifikáciu mutácií v 18., 19., 20. a 21. exóne génu EGFR v tkanivových a plazmatických vzorkách. Test prostredníctvom polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) v reálnom čase sa použil ako sprievodný diagnostický test, aby pomohol pri výbere osôb s NSCLC na liečbu inhibítormi EGFR tyrozín kinázy

a medzi cyklami nebolo žiadne prerušenie liečby (tzn. kontinuálne dávkovanie). Randomizácia bola stratifikovaná podľa mutácií EGFR (Ex19Del alebo L858R) a podľa prítomnosti mozgových metastáz vo východiskovom stave (áno alebo nie). Osoby pokračovali v liečbe až do progresie ochorenia, neprijateľného rizika pre zdravie pacienta alebo dobrovoľného odstúpenia pacienta. U pacientov dostávajúcich gefitinib bol po progresii povolený prechod na nezaslepené podávanie Aumseqy, s podmienkou, že nádorové vzorky museli byť testované ako pozitívne na mutáciu T790M.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS) podľa vyhodnotenia skúšajúcim. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR) a trvanie odpovede (DoR).

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia pre celkovú populáciu v skúšaní AENEAS boli: medián veku (59,3 roka), ≥ 65 rokov (31,5 %), ženy (62,7 %), nefajčiari (úplní) (69,9 %), Ázijci (100 %), štádium nádora IIIB (6,8 %), štádium nádora IV (93,2 %), typ nádoru: adenokarcinóm (98,1 %), výkonnostný stav (PS) podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1 (74,8 %), CNS metastázy (26,8 %). Zo zaradených pacientov 65,5 % malo mutáciu Ex19DEL a 34,5 % malo mutáciu L858R. Celkovo boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia vyvážené medzi liečebnými skupinami.

V primárnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov [DCO] 15. januára 2021) Aumseqa demonštrovala štatisticky významné a klinicky zmysluplné zlepšenie PFS vyhodnocovanej skúšajúcim v porovnaní s gefitinibom pri primárnej analýze (medián 19,1 mesiaca, respektíve 9,7 mesiaca, miera rizika (HR) = 0,46; 95 % IS: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). V čase primárnej analýzy bol medián trvania ďalšieho sledovania 20,5 mesiaca v skupine s Aumseqou a 20,7 mesiaca v skupine s gefitinibom.

Aktualizovaná analýza sa uskutočnila s dátumom DCO 6. augusta 2021 a bola konzistentná s primárnou analýzou. Medián trvania ďalšieho sledovania bol 26,2 mesiaca v skupine s Aumseqou a 26,3 mesiaca v skupine s gefitinibom.

V tabuľke 3 sú uvedené aktualizované údaje pre PSF, ORR a DoR podľa hodnotenia skúšajúcim.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti zo skúšania AENEAS podľa hodnotenia skúšajúcim

Parameter účinnosti	Aumsega	Gefitinib
Prežívanie bez progresie		
Počet osôb s udalosťami (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95 % IS) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Miera objektívnej odpovede [‡]		
ORR, % (95 % IS)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Úplná odpoveď (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Čiastočná odpoveď (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Trvanie odpovede [‡]		
Medián DoR v mesiacoch (95 % IS)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

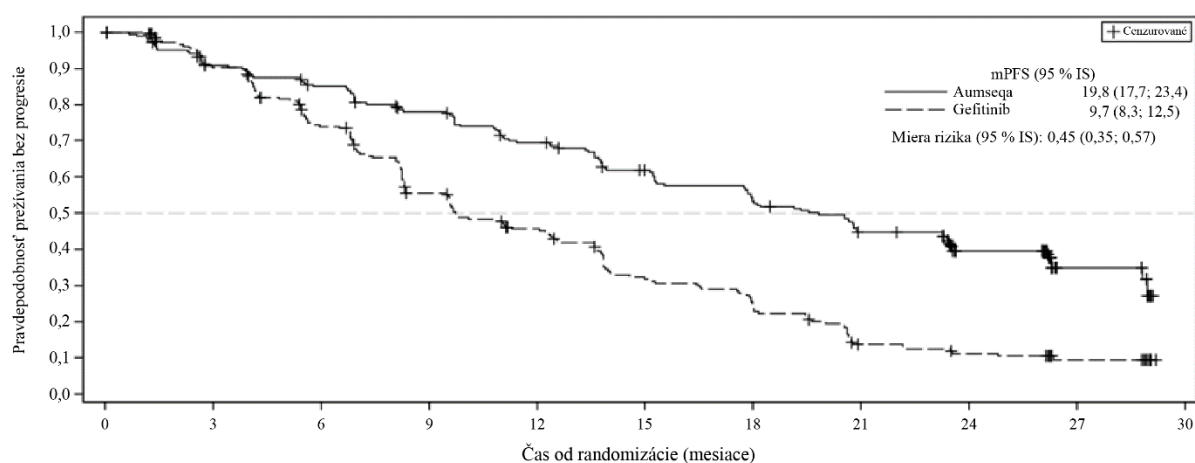
Poznámka: [1] Stratifikovaný Coxov proporcionálny model rizík.

IS: interval spoľahlivosti, HR: miera rizika, NA: neaplikovateľné/nedostupné

[‡] Údaje pre ORR a DOR sú založené na nepotvrdení odpovedi.

Obrázok 1 znázorňuje Kaplanov-Meierov graf PFS vyhodnocovaného skúšajúcim v skúšaní AENEAS.

Obrázok 1. Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie (PFS) podľa hodnotenia skúšajúcim v skúšaní AENEAS*§



Ohrozené osoby											
Aumsega	214	187	173	156	137	117	101	83	58	13	0
Gefitinib	215	186	147	107	84	57	43	22	17	10	0

*Kompletný analyzový súbor (FAS)

§. Dátum ukončenia zberu údajov (DCO) je 6. augusta 2021.

V následnej analýze s dátumom DCO 30. septembra 2022 celkovo zomrelo 109 osôb (50,9 %) v skupine s aumolertinibom a 126 osôb (58,6 %) v skupine s gefitinibom. Medián OS ku aktualizovanému dátumu DCO bol 39,16 mesiaca v skupine s aumolertinibom a 31,15 mesiaca v skupine s gefitinibom.

Analýza CNS (post-hoc)

Zo 429 osôb malo 106 osôb (51 v skupine s Aumsejou a 55 v skupine s gefitinibom) mozgové metastázy vo východiskovom stave, identifikované a potvrdené IRC (nezávislý kontrolný výbor). V tejto skupine osôb, okrem 7 osôb dostávajúcich RT do 3 mesiacov od začiatku skúšanej liečby, bola hodnota ORR 60,4 % (95 % IS: 45,3; 74,2) pre Aumsejou oproti 47,1 % (95 % IS: 32,9; 61,5) pre gefitinib.

Predtým liečené osoby s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC pozitívnym na mutáciu EGFR v skúšaní fázy 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

V skúšaní HS-10296-12-01 (APOLLO), 3. časti (predĺžené dávkovanie) nezaslepeného, jednoskupinového skúšania sa vyhodnocovali bezpečnosť a účinnosť Aumsegy v odporúčanej dávke 110 mg jedenkrát denne u osôb pozitívnych na mutáciu T790M. Osoby museli byť pozitívne na mutáciu T790M podľa testovania v centrálnom laboratóriu² s použitím vzoriek biopsie odobraných po progresii ochorenia po poslednej liečbe s EGFR TKI. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola ORR vyhodnocovaná prostredníctvom IRC.

Osoby (n = 244) vo veku 27 až 87 rokov (medián 61,0 roka, pričom 37,3 % osôb malo ≥ 65 rokov) dostávali Aumsejou jedenkrát denne. Z nich bolo 142 (58,2 %) žien a 102 (41,8 %) bolo mužov; 178 (73,0 %) nikdy nefajčilo; 4 boli aktívny fajčiari (1,6 %) a 62 (25,4 %) prestalo v minulosti fajčiť. Nádory všetkých osôb mali mutáciu T790M vrátane 155 osôb (63,5 %) s deléciou v exóne 19, 85 osôb (34,8 %) s mutáciou L858R a 4 osôb (1,6 %) s inými mutáciami EGFR. Osemdesiatpäť osôb (34,8 %) malo skóre ECOG PS s hodnotou 0 a 159 (65,2 %) malo skóre 1. Deväťdesiat osôb (36,9 %) malo mozgové metastázy.

²Test cobas® EGFR Mutation Test v2 sa použil na identifikáciu mutácií v 18., 19., 20. a 21. exóne génu EGFR v tkanivových a plazmatických vzorkách. Test prostredníctvom polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) v reálnom čase sa použil ako sprievodný diagnostický test, aby pomohol pri výbere osôb s NSCLC na liečbu inhibítormi EGFR tyrozín kinázy.

ORR vyhodnocovaná prostredníctvom IRC bola 65,6 % (95 % IS: 59,2; 71,5) pre primárnu analýzu. Po ďalších 31 mesiacoch dlhodobého následného sledovania po primárnej analýze bola ORR vyhodnocovaná prostredníctvom IRC 68,9 % (95 % IS: 62,6; 74,6). Dlhodobé analýzy hlásili medián DoR 15,1 mesiaca podľa IRC (95 % IS: 12,9; 16,6).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Aumseqou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie u pacientov s rakovinou pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa aumolertinib rýchlo absorboval a jeho medián maximálnej plazmatickej koncentrácie bol 4 až 6 hodín po jednej dávke a po viacerých dávkach. Mediánové maximálne koncentrácie jeho primárneho aktívneho metabolitu, HAS-719, boli pozorované 4 až 6 hodín po dávke pri podávaní viacerých dávok. Expozície aumolertinibu a HAS-719 (AUC) a C_{max} sa zvyšovali o niečo nižším ako priamoúmerným spôsobom v dávkovacom rozsahu 55 až 220 mg. Koncentrácie aumolertinibu v ustálenom stave sa dosiahli do 8 dní s približne 1,8-násobnou akumuláciou v AUC po podávaní jedenkrát denne. Koncentrácie HAS-719 v ustálenom stave sa dosiahli do 15 dní s približne 4,6-násobnou akumuláciou v AUC po podávaní aumolertinibu jedenkrát denne.

V tabuľke 5 sú uvedené FK parametre aumolertinibu a HAS-719 pri podávaní viacerých dávok.

Tabuľka 5. FK parametre aumolertinibu a HAS-719 po viacnásobnom perorálnom podaní aumolertinibu 110 mg u dospelých s NSCLC

Parameter*	Aumolertinib Priemer (% CV) (N = 237)	HAS-719 Priemer (% CV) (N = 237)
C_{max} (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC_{tau} (ng×h/ml)	6 602 (53)	2 468 (36)
C_{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

* Na základe nekompartimentovej analýzy z 3. časti, časti s predĺžením dávkovania skúšania fázy 1/2.

AUC_{tau} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie vo vzťahu k času od času nula do konca dávkovacieho intervalu,

C_{max} = maximálna koncentrácia, C_{min} = najnižšia koncentrácia, CV = variačný koeficient

Vplyv jedla

Na základe klinickej FK štúdie jedlo nemení biologickú dostupnosť aumolertinibu v klinicky významnom rozsahu (AUC zvýšená o 20 % [90 % IS: 10; 30] bez zmeny v C_{max}).

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol zdanlivý distribučný objem aumolertinibu u osôb s NDCLC v ustálenom stave 875 l. *In vitro* sa aumolertinib a HAS-719 vo vysokej miere viažu na plazmatické proteíny ($\geq 99,5$ %). Ukázalo sa, že aumolertinib sa viaže aj na albumín, aj na α -kyslý glykoproteín nezávisle od koncentrácie v klinicky relevantných koncentráciách *in vitro*. Pomer aumolertinibu v krvi/plazme u ľudí bol < 1 , z čoho vyplýva limitované rozdeľovanie do červených krviniek.

Biotransformácia

Aumolertinib sa primárne metabolizuje prostredníctvom izozýmu CYP3A4 cytochrómu P450, s menšími podielmi CYP3A5, CYP1A2 a CYP2A6. HAS-719 je aktívny hlavný cirkulujúci metabolit, ktorý sa vytvára prostredníctvom N-demetylácie.

Eliminácia

Po jednom perorálnom podaní 110 mg dávky aumolertinibu u ľudí sa približne 85 % podanej dávky eliminovalo stolicou vo forme aumolertinibu a jeho metabolitov, pričom približne 5 % dávky sa eliminovalo v moči. Priemerné terminálne polčasy aumolertinibu a HAS-719 boli približne 31 hodín, respektíve 55 hodín.

Ďalšie informácie o liekových interakciách

Interakcie s transportnými proteínmi

In vitro štúdie dokázali, že aumolertinib nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 a MATE2-K.

Na základe *in vitro* štúdií aumolertinib neinhiboval OATP1B3, OAT3, MATE2-K ani exportnú pumpu žľovej soli (BSEP). Aumolertinib je slabým inhibítorom polypeptidu transportujúceho organické anióny (OATP)1B1, transportera organických aniónov (OAT)1 a OCT2 *in vitro*. Vzhľadom na C_{max} pre aumolertinib pri dávkovaní 110 mg jedenkrát denne sa nepredpokladá, že by liekové interakcie medzi aumolertinibom a substrátmi OATP1B1, OAT1 a OCT2 boli klinicky relevantné.

Na základe *in vitro* štúdií je aumolertinib substrátom P-gp a proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (BCRP).

Na základe *in vitro* štúdií je aumolertinib inhibítorom BCRP, nepredpokladá sa však, že by liekové interakcie medzi aumolertinibom a substrátmi BCRP boli klinicky relevantné na základe farmakokinetickej analýzy na báze fyziológie (PBPK).

Interakcie s enzýmami metabolizujúcimi lieky

Na základe *in vitro* štúdií aumolertinib neinhiboval hlavné enzýmy humánneho cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 [2 substráty]).

In vitro aumolertinib indukoval expresiu CYP1A2. Nepredpokladá sa však, že by bol tento účinok klinicky relevantný. *In vitro* aumolertinib indukoval expresiu CYP3A4 a bol časovo závislým inhibítorom CYP3A. Aumolertinib znižoval expozíciu midazolamu (substrát citlivý na CYP3A) o približne 27 % v klinickom skúšaní a preto sa považuje za slabý induktor CYP3A (pozri časť 4.5).

Zistilo sa, že aumolertinib je inhibítorom UGT1A1 a UGT2B7 *in vitro*. Vzhľadom na C_{max} koncentrácie v ustálenom stave po dávkovaní 110 mg jedenkrát denne nie je pravdepodobné, že by to bolo klinicky relevantné. Nie je možné vylúčiť intestinálne interakcie, avšak klinický vplyv nie je známy.

Osobitné populácie

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť a etnicita

V populačnej FK analýze sa neidentifikovali žiadne klinicky významné vzťahy medzi expozíciou v ustálenom stave (AUC_{ss}) a vekom pacienta (rozsah: 27 až 89 rokov), pohlavím (60 % ženy), etnicitou a telesnou hmotnosťou (rozsah 37 až 106 kg).

Väčšina zdravých dobrovoľníkov a osôb v skúšaníach doteraz pochádzala z čínskeho etnika Chan. Avšak údaje z jednodávkového FK premostovacieho skúšania u zdravých dobrovoľníkov neodhalili žiadne klinicky významné rozdiely vo FK aumolertinibu medzi Číňanmi a osobami iného etnika (vrátane kaukazskej rasy, černochovo/Afroameričanov a osôb hispánskeho/latino pôvodu). V ďalšej FK

štúdií v ustálenom stave sa u Európanov s NSCLC nezistili žiadne klinicky významné FK rozdiely v aumolertinibe a jeho metabolite, HAS-719, medzi Číňanmi a inými osobami (kaukazskej rasy).

Porucha funkcie pečene

Pečeňový metabolizmus je hlavným spôsobom klirensu aumolertinibu a CYP3A4 je hlavný enzým katalyzujúci biotransformáciu aumolertinibu. V klinických skúšaniach bola C_{max} redukovaná až o 54 % a AUC až o 31 % u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, a o približne 64 %, respektíve 50 % u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolami. Neboli však pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v expozícii neviazanému aumolertinibu pri miernej (Child-Pugh trieda A), stredne závažnej (Child-Pugh trieda B) ani závažnej (Child-Pugh trieda C) poruche funkcie pečene.

Na základe populačnej FK analýzy sa neidentifikoval žiadny vplyv funkcie pečene (vyhodnocovaný prostredníctvom markerov funkcie pečene - AST, ALT, albumínu, celkového bilirubínu, a podľa kategórií poruchy funkcie pečene podľa National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG] na expozíciu aumolertinibu.

Porucha funkcie obličiek

Údaje z klinických skúšaní indikujú, že obličkový klirens aumolertinibu je zanedbateľný. Preto sa nepredpokladá, že sa bude meniť FK aumolertinibu pri zhoršenej funkcii obličiek.

V populačnej FK analýze boli expozície aumolertinibu a HAS-719 podobné u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min), u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min) a u pacientov s normálnou funkciou obličiek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Aumolertinib sa nehodnotil u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) ani u osôb v záverečnom štádiu ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné zistenia pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a/alebo psov zahŕňali účinky na kožu, gastrointestinálny trakt, ústa, oči, prsnú žľazu samcov, pečeň a pľúca, pričom boli konzistentné s farmakológiou inhibície EGFR. Pozorované zistenia neposkytli žiadne bezpečnostné hranice pre klinicky relevantnú expozíciu. Cieľové orgánové toxicity pri tolerovaných dávkach sa vo všeobecnosti buď úplne, alebo čiastočne zotavili počas fázy zotavovania z chronickej toxicity alebo na jej konci.

Predklinické údaje indikujú, že aumolertinib a jeho metabolit (HAS-719) inhibujú kanál h-ERG a nie je možné vylúčiť účinky na predlžovanie QTc (pozri časti 4.4 a 4.8).

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s aumolertinibom. Výsledky *in vitro* štúdie dokázali, že sa neočakáva, že by bol aumolertinib fototoxický.

Reprodukčná toxicita

V štúdií fertility na potkanoch, v ktorej sa dávkovanie začalo pred implantáciou, sa pozorovali zníženia v priemernom počte *corpora lutea*, implantačných miest a živých plodov pri 100 mg/kg spolu so zvýšením postimplantačných strát. Pri parametroch spermií sa nezaznamenali žiadne zmeny súvisiace s liečbou. Vzhľadom na niektoré publikované údaje hlásiace subfertilitu u myší bez expresie EGFR, liečba aumolertinibu môže zhoršovať plodnosť žien. Úrovně expozície pri dávke 30 mg/kg, ktoré nevykazovali účinky na fertilitu potkanov, sú porovnateľné s úrovňami expozície dosahovanými u pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke.

V embryo-fetálnej vývojovej štúdií u potkanov nedošlo k žiadnym účinkom na embryo-fetálny vývoj spojeným s aumolertinibom pri dávkach až do 100 mg/kg (zodpovedajúce 3,4-násobku klinickej expozície pri maximálnej odporúčanej humánnej dávke).

V embryo-fetálnej vývojovej štúdií u králikov zvieratá dostávali dávky v rozsahu od 5 do 30 mg/kg/deň, čo zodpovedá úrovňam expozície nižším (0,1- až 0,6-násobok) ako úrovne dosahované

u pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke. Materská toxicita bola pozorovaná pri všetkých dávkových úrovniach. Konkrétne, úmrtie matky a spontánny potrat boli pozorované pri ≥ 15 mg/kg a k predčasnému pôrodu došlo pri 30 mg/kg. Fetálna letalita sa zaznamenala pri všetkých úrovniach dávky, pričom k poklesu počtu živých plodov dochádzalo pri 30 mg/kg. Vyšetrenie plodov preukázalo účinky súvisiace s liečbou na vývoj sterna plodu (znížená miera osifikácie pri všetkých dávkach a znížený počet segmentov hrudnej kosti pri ≥ 15 mg/kg), ako aj viac abnormalít v arborizácii artérií (pri všetkých dávkach).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460)
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
Laktóza
Stearyl-fumarát sodný (E485)
Stearát horečnatý (E572)

Filmový obal

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte pri teplote prevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s hliníkovým tepelným indukčným tesnením, uzáverom s detskou poistkou a bielym polypropylénovým (PP) viečkom. Vo vnútri fľaše sa nachádza nádobka so silikagélovým vysúšadlom.

Každá fľaša obsahuje 60 filmom obalených tabliet.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/2006/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Aumseqa 55 mg filmom obalené tablety
aumolertinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje aumolertiníbium-mezylát zodpovedajúci 55 mg aumolertinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte ani nevyberajte z fľaše.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte pri teplote prevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

1/25/2006/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

aumseqa 55 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Aumseqa 55 mg filmom obalené tablety
aumolertinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje aumolertiníbium-mezylát zodpovedajúci 55 mg aumolertinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte pri teplote prevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

1/25/2006/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Aumseqa 55 mg filmom obalené tablety aumolertinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aumseqa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aumsequ
3. Ako užívať Aumsequ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aumsequ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aumseqa a na čo sa používa

Aumseqa obsahuje účinnú látku aumolertinib, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny. Aumseqa sa používa na liečbu dospelých s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí majú určité zmeny (mutácie) v géne kódujúcom EGFR (receptor epidermálneho rastového faktora).

Aumseqa sa používa, ak rakovina lokálne pokročila alebo sa rozšírila do iných častí tela. Môže sa používať:

- ako prvý liek, ktorý dostanete na rakovinu, keď má mutácie nazývané mutácie aktivujúce EGFR, alebo
- ak ste už boli liečení na rakovinu s inými inhibítormi proteín kinázy a vaša rakovina je pozitívna na mutáciu EGFR T790M.

Ako Aumseqa funguje

V pľúcnych rakovinových bunkách je proteín EGFR často nadmerne aktívny z dôvodu génových mutácií, čo spôsobuje nekontrolovaný rast rakovinových buniek. Aumseqa pôsobí prostredníctvom blokovania EGFR, keď tento receptor obsahuje určité mutácie. Môže pomôcť spomaliť alebo zastaviť rast vašej rakoviny pľúc. Môže tiež pomôcť zmenšiť veľkosť nádoru.

Ak máte otázky ohľadne toho, ako tento liek funguje alebo prečo vám bol predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aumsequ

Neužívajte Aumsequ

- ak ste alergický na aumolertinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte alebo ste mali:
 - o poruchu srdcového rytmu, ako je nezvyčajne rýchly alebo nepravidelný srdcový tep, alebo stav nazývaný predĺženie QT;
 - o pokrvných príbuzných, ktorí mali nezvyčajne rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus alebo ktorí náhle zomreli z dôvodu problémov so srdcom.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aumsequ, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- ste mali zápalové ochorenie pľúc;
- ste mali problémy so srdcom alebo zvýšený krvný tlak – váš lekár vás bude dôkladne sledovať;
- ste mali krvnú zrazeninu v cieve,
- máte v anamnéze ochorenie obličiek alebo pečene – váš lekár vám urobí testy na meranie funkcie obličiek a pečene a môže pokračovať v ich sledovaní počas liečby.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať tento liek.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, keď užívate tento liek, ak:

- máte náhle ťažkosti s dýchaním spolu s kašľom alebo horúčkou;
- máte rýchly alebo nepravidelný srdcový tep, závraty, mdloby, nepríjemný pocit na hrudi, dýchavičnosť alebo ste mdloby;
- máte závažnú hnačku alebo silno vraciate;
- ak pociťujete nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť svalov alebo svalovú slabosť, máte problémy pri pohybe rúk alebo nôh, tmavý moč sfarbený ako čierny čaj alebo ak menej močíte. Mohli by to byť prejavy začínajúceho závažného zápalu svalov.

Deti a dospievajúci

Nedávajte Aumsequ deťom ani dospievajúcim, pretože nie je známe, či je Aumseqa bezpečná a účinná u ľudí vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Aumseqa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa aj rastlinné lieky a lieky získané bez predpisu. Aumseqa totiž môže ovplyvňovať spôsob, akým fungujú niektoré iné lieky. Aj niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob, akým funguje Aumseqa.

Aumseqa môže zhoršiť fungovanie nasledujúcich liekov a/alebo zvýšiť vedľajšie účinky týchto liekov alebo by tieto lieky mohli ovplyvniť vedľajšie účinky Aumsegy. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika na lieky, ktoré užívate, najmä na:

- verapamil – používa sa na vysoký krvný tlak a na kontrolu bolesti na hrudi,
- posakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – používajú sa na liečbu hubovej infekcie,
- ritonavir, kobicistat, nelfinavir, lopinavir – používajú sa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)/AIDS,
- klaritromycín – používa sa na liečbu bakteriálnej infekcie,
- dabigatran – používa sa na prevenciu krvných zrazenín,
- fexofenadín – používa sa na liečbu príznakov alergie,
- digoxín – používa sa na nepravidelný srdcový tep alebo iné problémy so srdcom,
- kolchicín – používa sa na zmiernenie príznakov dny,

- nefazodón – používa sa na liečbu depresie,
- metformín – používa sa na liečbu cukrovky 2. typu,

Nasledujúce lieky môžu zhoršovať fungovanie Aumsey. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika na lieky, ktoré užívate:

- fenytoín sodný, karbamazepín, fenobarbital – používajú sa na záchvaty,
- rifampicín, rifabutín – používajú sa na tuberkulózu a liečbu bakteriálnej meningitídy,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek používaný na depresiu,
- bosentan – používa sa na vysoký krvný tlak v pľúcach,
- mitotán – používa sa na liečbu Cushingovej choroby,
- efavirenz – používa sa na liečbu HIV infekcií/AIDS.

Ak užívate ktorýkoľvek z vyššie uvedených liekov, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Aumsequ.

Váš lekár s vami prediskutuje možnosti liečby, ktoré sú pre vás vhodné.

Aumsega a jedlo a nápoje

Počas užívania Aumsey by ste nemali piť grepový džús, pretože to môže zhoršiť vedľajšie účinky.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť z dôvodu rizika, že Aumsega môže poškodiť nenarodené dieťa.

Ak môžete otehotnieť, musíte počas liečby a počas 4 týždňov po ukončení liečby Aumsequou používať účinnú antikoncepciu. Dôvodom je, že tento liek môže určitý čas pretrvávajúť vo vašom tele.

Aumsega môže ovplyvňovať fungovanie hormonálnej antikoncepcie. So svojim lekárom prediskutujte najvhodnejšie metódy antikoncepcie.

Ak počas liečby otehotníte, okamžite sa obráťte na svojho lekára. Váš lekár rozhodne o tom, či máte pokračovať v užívaní Aumsey.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte. Dôvodom je, že nie je známe, či by liek mohol prechádzať do mlieka a či je rizikom pre vaše dieťa. Počas liečby Aumsequou a do uplynutia 4 týždňov po ukončení liečby Aumsequou sa má dojčenie prerušiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Aumsega má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžete pociťovať únavu a môže sa vám točiť hlava. Ak pociťujete únavu a/alebo závrat, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým príznaky neustúpia.

Aumsega obsahuje laktózu

Aumsega obsahuje laktózu (určitý typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Aumsega obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dennej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Aumsequ

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užívať

Odporúčaná dávka sú dve 55 mg tablety jedenkrát denne.

Ak je to potrebné, váš lekár môže znížiť vašu dávku na jednu 55 mg tabletu jedenkrát denne alebo môže dočasne prerušiť vašu liečbu. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali o vedľajších účinkoch, ktoré sa u vás vyskytli.

Ako užívať tento liek

- Tablety Aumseqa sa užívajú ústami.
- Tabletú prehltnite vcelku s trochou vody. Tablety nedrvté ani nežuvajte, pretože tieto tablety boli vyvinuté tak, aby sa prehĺtali vcelku.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Aumsequ užívajte každý deň v približne rovnakom čase.

Ak máte problémy s prehĺtaním, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik.

Ak užijete viac Aumsegy, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako ste mali, ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť Aumsequ

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ak však máte svoju nasledujúcu dávku užiť za menej ako 12 hodín, vynechanú dávku preskočte a užite svoju nasledujúcu dávku v jej plánovanom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (teda 2-krát po 2 tablety), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Aumsequ

Je dôležité, aby ste tento liek užívali každý deň, kým vám ho váš lekár bude predpisovať. Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte liek užívať a okamžite vyhľadajte lekársku starostlivosť:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb :

- Zápal pľúc. Aumseqa môže spôsobovať zápalové ochorenie pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitídu), ktorý môže byť pre niektorých ľudí smrteľný. Príznaky môžu zahŕňať:
 - o náhle ťažkosti s dýchaním spolu s kašľom a horúčkou,
 - o dýchavičnosť v pokoji alebo dýchavičnosť zhoršujúca sa pri námahe,
 - o suchý kašeľ, ktorý neprestáva.
- Krvné zrazeniny. Aumseqa môže spôsobiť krvnú zrazeninu vo vašich pľúcach (pľúcnu embóliu). Príznaky sa môžu veľmi líšiť a zahŕňajú:
 - o dýchavičnosť,
 - o bolesť na hrudi,
 - o vykašliavanie krvi.

Krvné zrazeniny sa môžu vytvoriť aj v iných častiach tela. Prejavy a príznaky zahŕňajú:

- ☐ rýchly alebo nepravidelný srdcový tep,
- ☐ točenie hlavy,
- ☐ nadmerné potenie,
- ☐ horúčku,
- ☐ bolesť alebo opuch nohy,
- ☐ studenú a vlhkú lepkavú kožu.

- Zmeny v srdcovom rytme. Aumsega môže ovplyvňovať elektrickú aktivitu v srdci, čo u niektorých ľudí môže viesť k vývoju potenciálne závažného srdcového ochorenia. Môže to viesť k:

- ☐ veľmi rýchlemu alebo nepravidelnému srdcovému tepu spôsobujúcemu mdloby,
- ☐ závratom,
- ☐ točenie hlavy,
- ☐ nepríjemnému pocitu na hrudi,
- ☐ dýchavičnosť,

Riziko problémov so srdcovým rytmom môže byť vyššie u ľudí s existujúcim ochorením srdca alebo u ľudí, ktorí užívajú ďalšie lieky.

- Zápal svalov a poškodenie svalov. Aumsega môže spôsobiť zápal alebo rozpad vášho svalového tkaniva, čo môže potom viesť k poškodeniu obličiek. Tieto príznaky poškodenia svalov zahŕňajú:

- ☐ nevysvetliteľnú bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov,
- ☐ problémy s pohybom rúk alebo nôh,
- ☐ moč sfarbený ako čierny čaj,
- ☐ alebo znížené močenie.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- *Zlyhanie srdca alebo problém so srdcovým svalom.* Aumsega môže zhoršiť pumpovanie krvi srdcom. Prejavy a príznaky zahŕňajú:

- ☐ zrýchlený srdcový tep,
- ☐ dýchavičnosť v pokoji,
- ☐ únavu a vyčerpanosť,
- ☐ opuch nôh, členkov a chodidiel.

Riziko týchto srdcových problémov môže byť vyššie u ľudí s existujúcim ochorením srdca alebo u ľudí, ktorí užívajú ďalšie lieky.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Aumsegu a okamžite sa obráťte na lekára alebo zdravotnú sestru.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- nezvyčajná hladina pečeňových enzýmov známa ako zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) a zvýšená alanínaminotransferáza (ALT). Tieto sa normálne nachádzajú v krvi v nízkych hladinách a zvýšenie môže byť prejavom chorej alebo poškodenej pečene.
- anémia (málokrvnosť) - stav, pri ktorom nie je dostatok zdravých červených krviniek na prenášanie zodpovedajúceho množstva kyslíka do vašich telesných tkanív,
- kašeľ, nádcha, bolesť hrdla spôsobené infekciou v prínosových dutinách, mandliach alebo krku,
- páleniepri močení, časté močenie, časté nutkanie na močenie, bolesť alebo tlak v chrbte alebo dolnej časti brucha, krv v moči, zakalený, tmavý moč alebo nezvyčajne alebo silno zapáchajúci moč, v niektorých prípadoch s prímiesou krvi,
- znížený počet krvných doštičiek – krvných buniek, ktoré pomáhajú zrážať krv,
- znížený počet bielych krviniek – znížený počet buniek bojujúcich s chorobami,
- hnačka,
- zvýšený bilirubín v krvi – zvýšenie môže byť prejavom nezdravej alebo poškodenej pečene,

- zvýšená kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi, čo môže byť prejavom poškodenia svalov,
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi, čo môže byť prejavom problému s obličkami,
- znížené hladiny sodíka alebo draslíka vo vašej krvi, čo môže viesť k nevoľnosti a vracaniu, bolesti hlavy, zmätenosti, nepokoju a podráždenosti, svalovej slabosti, kŕčom, kóme alebo záchvatom,
- vriedky v ústach,
- vyrážka.
- pruritis – nepríjemný pocit na koži, ktorý vyvoláva nutkanie škriabať sa (svrbenie),
- vracanie.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- vyšší ako normálny krvný tlak,
- nezvyčajne vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, čo môže spôsobovať opuch a bolestivosť kĺbov,
- znížená chuť do jedla,
- suché oči, rozmazané videnie,
- zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi – môže byť prejavom určitého typu poškodenia alebo ochorenia tkaniva,
- zvýšené hladiny gama-glutamyltransferázy, čo by mohlo naznačovať problém s pečeňou, pankreasom alebo obličkami,
- znížený počet lymfocytov – znížený počet bielych krviniek, ktorý môže viesť k zníženej schopnosti bojovať s infekciami,
- nevoľnosť,
- zvýšená hladina proteínu v moči, čo môže viesť k spenenému moču a môže to byť prejavom problému s obličkami,
- suchá koža,
- svrbíaca, červená kožná vyrážka,
- opuch a hnis okolo nechtov, zhrubnuté nechty alebo zmena farby nechtov,
- bronchitída, pneumónia – infekcia pľúc,
- zápal spojiviek – infekcia očí.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- nepríjemný pocit v oku alebo pocit cudzieho telesa v oku,
- začervenanie očí,
- zmeny v očnom bielku, ktoré môžu rozmazávať videnie,
- opuchnuté očné viečko alebo očné viečka,
- červené, citlivé hrče na koži,
- začervenané, opuchnuté a bolestivé dlane a/alebo chodidlá,
- vyrážky alebo vriedky v okolí vlasov alebo folikulov.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aumsequ

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajte pri teplote prevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaša s tabletami má obsahovať vysúšadlo, ktoré pomáha udržiavať tablety suché. Ak vysúšadlo chýba alebo ak je hliníkové tesnenie pod viečkom otvorené alebo zlomené, keď otvárate fľašu po prvýkrát, obráťte sa na svojho lekárnika, ktorý vám poradí, čo máte robiť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aumsega obsahuje

- Liečivo je aumolertinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje aumolertiníbium-mezylát zodpovedajúci 55 mg aumolertinibu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), laktóza, stearyl-fumarát sodný (E485), stearát horečnatý (E572), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec (E553b) a žltý oxid železa (E172) (pozri časť 2).

Ako vyzerá Aumsega a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú 7 mm okrúhle, na oboch stranách vypuklé, žlté a na jednej strane majú vyrazené „E1“ a na opačnej strane sú hladké.

Každá škatuľa obsahuje jednu plastovú fľašu so 60 filmom obalenými tabletami a vysúšadlom. Vysúšadlo neprehltajte. Nevyberajte ho z fľaše.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu> a na nemeckej internetovej stránke.