

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Aumseqa 55 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje aumolertinibjev mesilat v količini, ki ustreza 55 mg aumolertiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15,3 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rumena okrogla tableta s takojšnjim sproščanjem velikosti 7 mm z oznako „E1“ na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aumseqa je v monoterapiji indicirano za:

- prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non-small cell lung cancer), katerih tumorji imajo mutacije z delecijami eksona 19 ali substitucijo eksona 21 (L858R) gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – epidermal growth factor receptor) (za izbiro bolnikov na podlagi bioloških označevalcev glejte poglavje 4.2);
- zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, pozitivnim na mutacijo EGFR T790M (za izbiro bolnikov na podlagi bioloških označevalcev glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Aumseqa mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Izbira bolnikov

Status mutacije EGFR v vzorcih tumorja ali plazme je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnim testom z oznako CE, ki je predviden za ta namen. Če *in vitro* diagnostični test z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validirani test (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Aumseqa je 110 mg (2 tableti po 55 mg) enkrat na dan.

Zdravljenje s tem zdravilom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Aumseqa, ga mora vzeti še isti dan, takoj ko se spomni. Če pa je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 12 ur, izpuščenega odmerka ne sme vzeti. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov hkrati, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Podaljšanje intervala QTc

Opraviti je treba elektrokardiografijo (EKG) pred začetkom zdravljenja, vsaj enkrat v prvih 3 tednih zdravljenja in nato v rednih intervalih v skladu s kliničnimi indikacijami. Ob nepravilnostih intervala QTc je treba nemudoma ukrepati (glejte preglednico 1 in poglavje 4.4).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih z znanimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja in stanji, ki lahko vplivajo na iztisni delež levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction), je treba spremljati delovanje srca, in sicer vsaj z oceno LVEF pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Aumseqa (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Če se sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so sok grenivke, klaritromicin, itraconazol ali lopinavir) ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Aumseqa zmanjšati s 110 mg na 55 mg (glejte poglavje 4.5).

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebna prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka ali trajna ukinitve zdravljenja.

Če je potrebno zmanjšanje odmerka, je odmerek treba zmanjšati s 110 mg (2 tableti) na 55 mg (1 tableta) enkrat na dan.

Navodila za zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov so v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Aumseqa zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev odmerka
Intersticijska pljučna bolezen	katera koli stopnja	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Aumseqa.
Podaljšanje intervala QTc	podaljšanje intervala QTc na > 480 do ≤ 500 ms (stopnja 2)	Prekinite zdravljenje z zdravilom Aumseqa za največ 2 tedna. Če se vrednost intervala QTc ne vrne na ≤ 480 ms, zdravljenje z zdravilom Aumseqa trajno ukinite. Če se vrednost intervala QTc vrne na ≤ 480 ms ali na vrednost, ki ne presega izhodiščne za več kot 30 ms, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 110 mg. Po vrnitvi vrednosti na ≤ 480 ms 2 tedna opravljajte EKG vsaj enkrat na teden.

		Spremljajte in nadomeščajte elektrolite v skladu s kliničnimi indikacijami. Preglejte in prilagodite sočasna zdravila z znanimi učinki na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.5).
	podaljšanje intervala QTc na > 500 ms ali za > 60 ms glede na izhodiščno vrednost (stopnja 3)	Prekinite zdravljenje z zdravilom Aumsega za največ 2 tedna. Če se vrednost intervala QTc ne vrne na ≤ 480 ms ali na vrednost, ki ne presega izhodiščne za več kot 30 ms, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite. Če se vrednost intervala QTc vrne na ≤ 480 ms: • če se je neželeni učinek pojavil prvič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 110 mg; • če se je neželeni učinek pojavil drugič ali prvič pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4), nadaljujte zdravljenje z odmerkom 55 mg. Če se simptomi/znaki kadar koli po začetku jemanja zmanjšane odmerka (55 mg) ponovno pojavijo, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite. Po vrnitvi vrednosti intervala QTc na ≤ 480 ms 2 tedna opravljajte EKG vsaj enkrat na teden. Spremljajte in nadomeščajte elektrolite v skladu s kliničnimi indikacijami. Preglejte in prilagodite sočasna zdravila z znanimi učinki na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.5).
	podaljšanje, povezano s <i>torsades de pointes</i> , polimorfno ventrikularno tahikardijo ali znaki/simptomi drugih resnih aritmij	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Aumsega.
Srčno popuščanje	asimptomatsko, absolutno zmanjšanje LVEF za > 10 % glede na izhodiščno vrednost ali na manj kot 50 %	Prekinite zdravljenje z zdravilom Aumsega za največ 2 tedna. Če se vrednost LVEF vrne na izhodiščno ali na ≥ 50 %: • če se je neželeni učinek pojavil prvič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 110 mg;

		• če se je neželeni učinek pojavil drugič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 55 mg. Če se simptomi/znaki kadar koli po začetku jemanja zmanjšane odmerka (55 mg) ponovno pojavijo, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite.
	simptomatsko kongestivno srčno popuščanje	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Aumsega.
Zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) v krvi/rabdomioliza	stopnja 3 z mišičnimi simptomi (npr. občutljivost mišic, trzanje mišic ali mialgija)	Prekinite zdravljenje z zdravilom Aumsega za največ 2 tedna. Če mišični simptomi izzvenijo in je zvišanje vrednosti CPK v krvi stopnje ≤ 3: • če se je neželeni učinek pojavil prvič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 110 mg; • če se je neželeni učinek pojavil drugič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 55 mg. Če se simptomi/znaki kadar koli po začetku jemanja zmanjšane odmerka (55 mg) ponovno pojavijo, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite. Če mišični simptomi ne izzvenijo in se zvišanje vrednosti CPK ne izboljša na stopnjo ≤ 2, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite.
	stopnja 4 z mišičnimi simptomi (npr. občutljivost mišic, trzanje mišic ali mialgija) ali brez njih	Prekinite zdravljenje z zdravilom Aumsega za največ 2 tedna. Če mišični simptomi izzvenijo in je zvišanje vrednosti CPK v krvi stopnje ≤ 3, ob prvem pojavu neželenega učinka nadaljujte zdravljenje z odmerkom 55 mg. Če se simptomi/znaki kadar koli po začetku jemanja tega odmerka ponovno pojavijo, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite. Če mišični simptomi ne izzvenijo in je zvišanje vrednosti CPK še vedno stopnje ≥ 3, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite.
Drugi neželeni učinki	stopnja ≥ 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom Aumsega za največ 2 tedna. Če se neželeni učinek izboljša na stopnjo ≤ 2: • če se je neželeni učinek pojavil prvič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 110 mg;

		• če se je neželeni učinek pojavil drugič, nadaljujte zdravljenje z odmerkom 55 mg. Če se simptomi/znaki kadar koli po začetku jemanja zmanjšane odmerka (55 mg) ponovno pojavijo, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite. Če se neželeni učinek ne izboljša na stopnjo ≤ 2, zdravljenje z zdravilom Aumsega trajno ukinite.
--	--	---

Stopnja = stopnja resnosti po merilih za poenoteno terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) ameriškega nacionalnega inštituta za raka (NCI – National Cancer Institute); CPK = kreatin fosfokinaza (creatine phosphokinase); EKG = elektrokardiogram; LVEF = iztisni delež levega prekata (left ventricular ejection fraction), QTc = korigirani interval QT (corrected QT)

Posebne populacije

Prilagoditev odmerka glede na bolnikovo starost, telesno maso, spol, etnično poreklo ali kajenje ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Glede na klinične študije prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh), zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) ali hudo (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) jetrno okvaro ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Glede na klinične študije in populacijsko farmakokinetično analizo prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ni potrebna. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina [CL_C – creatinine clearance] < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo aumolertiniba niso preučevali. Pri uporabi zdravila Aumsega pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Aumsega pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Dve 55-mg tableti je treba pogoltniti celi z vodo, brez žvečenja ali drobljenja.

Zdravilo Aumsega je treba jemati vsak dan ob približno istem času. Jemlje se lahko s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Prirojeni sindrom dolgega intervala QT (glejte poglavje 4.4).

Nenadna srčna smrt ali polimorfna ventrikularna aritmija v družinski anamnezi (glejte poglavje 4.4).

Interval QT/QTc > 500 ms, ne glede na metodo korekcije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ocena statusa mutacije EGFR

Pri odločanju za uporabo zdravila Aumseqa za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC je treba določiti status mutacije EGFR. Opraviti je treba validiran test mutacije EGFR z uporabo tumorske DNA iz vzorca tkiva ali tumorske DNA iz krvnega obtoka (ctDNA – circulating tumour DNA), pridobljene iz vzorca plazme.

Če test na podlagi tkiva ali plazme potrdi pozitiven status mutacije EGFR, je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom Aumseqa. Če pa se uporabi test ctDNA na podlagi plazme in je rezultat negativen, je priporočljivo opraviti še test na podlagi tumorskega tkiva, če je to izvedljivo, saj test na podlagi plazme lahko pokaže lažno negativen rezultat. Uporabijo se lahko samo testi, ki so dokazano primerni za določanje statusa mutacije EGFR.

Podaljšanje intervala QTc

Pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Aumseqa, se je pojavilo podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah z zdravilom Aumseqa so poročali o eni nenadni srčni smrti. Preskušance s klinično pomembnimi nepravilnostmi srčnega ritma in prevajanja, izmerjenimi z EKG-jem v mirovanju, so iz kliničnih študij izključili.

Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za podaljšanje intervala QT, njegovimi znaki in simptomi (palpitacije, omotica, sinkopa ali celo srčni zastoj) ter jim naročiti, naj se v primeru njihovega pojava nemudoma posvetujejo z zdravnikom.

Opraviti je treba EKG pred začetkom zdravljenja, vsaj enkrat v prvih 3 tednih zdravljenja in nato v rednih intervalih v skladu s kliničnimi indikacijami. Interval QT, korigiran glede na srčni utrip (QTc – corrected QT), mora biti pred začetkom zdravljenja manj kot 480 ms, v primeru prisotnosti nenormalnega intervala QT pa morajo zdravniki skrbno oceniti razmerje med tveganji in koristmi, povezanimi z uvedbo zdravljenja z zdravilom Aumseqa (glejte poglavje 4.3). Če je vrednost podaljšanega intervala QTc med 480 ms in 500 ms, se sme zdravljenje z zdravilom Aumseqa uvesti le izjemoma, med zdravljenjem pa je potrebno skrbno spremljanje.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi potrjeno podaljšanje intervala QTc na > 480 ms, sta priporočljiva prekinitev zdravljenja in prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s podaljšanimi intervali QTc, pri katerih se pojavijo simptomi ali znaki hude aritmije, ki med drugim vključujejo *torsades de pointes* in ventrikularno tahikardijo, je treba zdravljenje z zdravilom Aumseqa trajno ukiniti in nemudoma uvesti standardno zdravljenje.

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc, zato se ji je med zdravljenjem z zdravilom Aumseqa treba izogniti, če je to mogoče. Če ni mogoče uporabiti drugih ustreznih zdravil, je treba bolnike zdraviti previdno in jih skrbno spremljati glede podaljšanja intervala QTc (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, nenormalnimi vrednostmi elektrolitov ali bolnikih, ki uporabljajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), je treba redno opravljati elektrokardiografijo (EKG) in spremljati elektrolite. V primeru hudega bruhanja in/ali driske je treba preveriti, ali so prisotne nenormalne vrednosti elektrolitov v serumu, zlasti hipokaliemija/hipomagneziemija (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje

Pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Aumseqa, se je občasno pojavilo srčno popuščanje, vključno z življenjsko ogrožajočimi in smrtnimi dogodki (glejte poglavje 4.8). Za vključitev v klinične študije so morali preskušanci imeti LVEF > 40 %.

Pri bolnikih z znanimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja ali stanji, ki lahko vplivajo na LVEF, je treba spremljati delovanje srca, in sicer vsaj z oceno LVEF pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Aumseqa v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, je treba razmisliti o spremljanju srca, vključno z oceno LVEF, in trajno ukiniti zdravljenje z zdravilom Aumseqa (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Intersticijska pljučna bolezen (ILD – interstitial lung disease)

Pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Aumseqa, so poročali o ILD (glejte poglavje 4.8). ILD je lahko smrtna ali življenjsko ogrožajoča. Preskušance z anamnezo ILD, z zdravilom povzročene ILD ali radiacijskega pnevmonitisa, zaradi katerega je bilo potrebno zdravljenje s steroidi, ali kakršnimi koli znaki klinično aktivne ILD so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih z akutnimi epizodami in/ali poslabšanji pljučnih simptomov (npr. dispneja, kašelj ali zvišana telesna temperatura) brez jasnega vzroka je treba med zdravljenjem z zdravilom Aumseqa preveriti, ali gre morda za ILD. Med raziskovanjem vzroka teh simptomov je zdravljenje treba prekiniti. Če se potrdi ILD, je treba zdravljenje z zdravilom Aumseqa trajno ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje za ILD.

Venski trombembolični dogodki

Pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Aumseqa, vključno s preskušanci, ki so prejeli antitrombotična zdravila, so poročali o trombemboličnih dogodkih, vključno z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in možganskim infarktom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo klinični znaki in simptomi trombemboličnih dogodkov ali ob sumu nanje, je treba bolnike nemudoma oceniti in nato uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Aumseqa je treba prekiniti in bolnika pred nadaljevanjem zdravljenja stabilizirati.

Zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK – creatine phosphokinase) v krvi in tveganje za rabdomiolizo

V kliničnih študijah so se pri priporočenem odmerku pojavile zvišane vrednosti CPK v krvi (glejte poglavje 4.8). Večina primerov zvišanih vrednosti CPK v krvi je bila asimptomatskih in ni privedla do prekinitve zdravljenja, vendar so se pojavila tudi zvišanja vrednosti CPK stopnje 3 z mišičnimi simptomi in zvišanja vrednosti CPK stopnje 4 z mišičnimi simptomi ali brez njih, ki kažejo na rabdomiolizo.

Vrednosti CPK v krvi je treba preveriti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aumseqa in v rednih intervalih med zdravljenjem v skladu s kliničnimi indikacijami.

Bolnikom je treba naročiti, naj poročajo o kakršni koli nepojasneni bolečini v mišicah, občutljivosti ali oslabeledosti mišic, težavah s premikanjem rok ali nog, temnem urinu čajne barve ali zmanjšanjem izločanju urina.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Aumseqa z zdravili, ki lahko zvišajo vrednosti CPK v krvi, ali močnimi zaviralci CYP3A4, saj lahko povečajo tveganje za zvišanje ravni CPK v krvi in/ali mišične simptome (glejte poglavje 4.5).

Če se pojavi rabdomioliza, je treba zdravljenje z zdravilom Aumseqa prekiniti in uvesti zdravljenje za rabdomiolizo v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4

Sočasni uporabi zdravila Aumsega z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so sok grenivke, klaritromicin, itraconazol ali lopinavir) ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Aumsega zmanjšati s 110 mg na 55 mg (glejte poglavje 4.5).

Redno spremljanje

Delovanje ledvic

Zvišane vrednosti CPK v krvi (glejte zgoraj) so lahko povezane z akutno ledvično okvaro. Preveriti je treba delovanje ledvic pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aumsega in v rednih intervalih med zdravljenjem v skladu s kliničnimi indikacijami.

Delovanje jeter

Med zdravljenjem z aumolertinibom so opazili nenormalne izvide preiskav delovanja jeter (vključno z zvišanji vrednosti alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] in bilirubina v krvi), vključno z redkimi poročili o z zdravilom povzročeni poškodbi jeter (DILI – drug-induced liver injury). Preveriti je treba delovanje jeter pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aumsega in v rednih intervalih med zdravljenjem v skladu s kliničnimi indikacijami. Pogostnost spremljanja se lahko prilagodi glede na resnost nepravilnosti delovanja jeter ali simptomov.

Laktoza

Zdravilo Aumsega vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje < 1 mmol (23 mg) natrija na dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko povečajo koncentracije aumolertiniba v plazmi

Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4

Aumolertinib se v glavnem presnavlja z encimi CYP3A4. V študiji medsebojnega delovanja zdravil (DDI – drug-drug interaction) je sočasna uporaba aumolertiniba z močnim zaviralcem CYP3A4 (itraconazolom) pomembno povečala izpostavljenost aumolertinibu (površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa [AUC – area under the plasma concentration-time curve] se je povečala za 3,7-krat). Sočasni uporabi zdravila Aumsega z zmernimi (npr. verapamil, flukonazol) ali močnimi (npr. sok grenivke, klaritromicin, itraconazol, lopinavir) zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Aumsega zmanjšati s 110 mg na 55 mg (glejte poglavje 4.2).

Sočasna- uporaba z zaviralci BCRP in P-gp

Glede na podatke *in vitro* je aumolertinib substrat P-glikoproteina (P-gp) in beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast-cancer resistance protein). Sočasni uporabi aumolertiniba z zdravili, ki zavirajo ti prenašalni beljakovini, se je treba izogibati, saj lahko povzroči povečanje koncentracij aumolertiniba v plazmi. Če se sočasni uporabi s temi zaviralci ni mogoče izogniti, je priporočljivo klinično spremljanje.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracije aumolertiniba v plazmi

Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4

V študiji DDI je sočasna uporaba aumolertiniba z močnim induktorjem CYP3A4 (rifampicinom) zmanjšala izpostavljenost aumolertinibu (vrednost AUC se je zmanjšala za približno 90 %). Sočasna

uporaba zdravila Aumsega z zmernimi (npr. bosentan, efavirenz) ali močnimi (npr. rifampicin, karbamazepin, natrijev fenitoinat, šentjanževka) induktorji CYP3A4 ni priporočljiva.

Morebiten vpliv aumolertiniba na izpostavljenost drugim zdravilom

Substrati CYP3A

Aumolertinib je v klinični študiji zmanjšal izpostavljenost midazolamu (občutljiv substrat CYP3A) za približno 27 %. Aumolertinib se zato šteje za šibkega induktorja CYP3A in lahko zmanjša koncentracije zdravil, ki so substrati CYP3A. Izogibati se je treba sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A, pri katerih lahko majhne spremembe izpostavljenosti povzročijo zmanjšanje učinkovitosti (npr. nekatera hormonska kontracepcijska sredstva, določena onkološka zdravila ali zdravila proti okužbam), ali s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, fentanil). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba spremljati klinični odziv in razmisliti o prilagoditvi odmerka substrata CYP3A v skladu z navodili za njegovo predpisovanje.

Medsebojno delovanje s prenašalci zdravil

Glede na študije *in vitro* je aumolertinib zaviralec P-glikoproteina (P-gp). V klinični študiji DDI je aumolertinib povečal povprečno največjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) in AUC feksofenadina (občutljivega substrata P-gp) za 86 % oziroma 67 %. Pri uporabi zdravila Aumsega z zdravili, ki so občutljivi substrati P-gp z ozkim terapevtskim oknom (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin), sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje bolnikov glede znakov sprememb v prenašanju zdravila zaradi povečane izpostavljenosti sočasnim zdravilom med zdravljenjem z zdravilom Aumsega.

Glede na študijo *in vitro* je aumolertinib zaviralec beljakovine za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE – multidrug and toxin extrusion)¹ in prenašalca za organske katione (OCT – organic cation transporter)¹. Klinične študije, v katerih bi preučevali medsebojno delovanje s substrati MATE1 in OCT1, niso bile izvedene, zato morebitni vpliv zaviranja MATE1 ali OCT1 *in vivo* zaradi sočasne uporabe zdravila Aumsega ni znan. Pri sočasni uporabi aumolertiniba z občutljivimi substrati MATE1 ali OCT1 z ozkim terapevtskim indeksom je priporočljiva previdnost.

Glede na študijo *in vitro* je aumolertinib zaviralec BCRP. Klinične študije, v katerih bi preučevali medsebojno delovanje z BCRP, niso bile izvedene. Sočasni uporabi aumolertiniba z občutljivimi substrati BCRP se je zato treba izogibati. Če se sočasni uporabi z njimi ni mogoče izogniti, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje glede povečane izpostavljenosti oziroma neželenih učinkov substrata BCRP.

Vpliv učinkovin, ki zmanjšujejo želodčno kislino, na aumolertinib

Klinično pomembne spremembe izpostavljenosti aumolertinibu pri uporabi zdravil, ki zmanjšujejo želodčno kislino, kot je famotidin ali omeprazol, se ne pričakujejo. Zdravilo Aumsega se lahko daje sočasno z zdravili, ki zmanjšujejo želodčno kislino, brez prilagoditve odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi med zdravljenjem z zdravilom Aumsega. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Aumsega in še 4 tedne po končanem zdravljenju.

Zdravilo Aumsega lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.5). Bolnicam svetujte, naj se izogibajo sočasni uporabi s kombiniranimi hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi (npr. tabletkami, obližem, obročkom). Ženskam, ki uporabljajo hormonska kontracepcijska sredstva, je treba svetovati, naj med sočasno uporabo zdravila Aumsega in še 4 tedne po končanem zdravljenju uporabljajo druge oblike kontracepcije (npr. nehormonski intrauterini sistem) ali dodatno nehormonsko kontracepcijsko sredstvo (npr. kondome).

Nosečnost

Podatkov o uporabi aumolertiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje in razvoj (glejte poglavje 5.3). Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko vsa zdravila, ki ciljajo na EGFR, škodujejo plodu. Glede na mehanizem delovanja in predklinične podatke se zdravilo Aumsega ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se aumolertinib ali presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Aumsega in še 4 tedne po končanem zdravljenju je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih so opazili učinke na plodnost pri samicah (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o učinku aumolertiniba na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aumsega ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so po uporabi zdravila Aumsega poročali o utrujenosti in omotici. Bolnikom, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je treba odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Aumsega, so bili zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) (40,4 %), hiponatriemija (37,2 %), zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) (33 %), zvišane vrednosti CPK v krvi (31,7 %), zmanjšano število belih krvnih celic (30,6 %), zmanjšano število trombocitov (29,4 %), okužbe zgornjih dihal (23,3 %) in izpuščaj (22,8 %). Neželeni učinek stopnje ≥ 3 , o katerem so najpogostejše poročali, so bile zvišane vrednosti CPK v krvi (7,5 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili venska tromboembolija (4,2 %), okužbe spodnjih dihal in pljuč (2,8 %) ter okužba sečil (1,1 %).

Do ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 2,2 % preskušancev. Najpogostejši neželeni učinek, ki je privedel do ukinitve zdravljenja, je bila ILD, ki se je pojavila pri 0,4 % preskušancev.

Do prekinitve zdravljenja in zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 12,1 % oziroma 3,1 % preskušancev. Najpogostejši neželeni učinek, ki je privedel do prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka, so bile zvišane vrednosti CPK v krvi (pojavile so se pri 6,1 % oziroma 2,0 % preskušancev); do prekinitve odmerjanja zaradi zvišanih vrednosti ALT je prišlo pri 1,8 % preskušancev.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki, opisani v tem poglavju, odražajo izpostavljenost zdravilu Aumsega pri preskušancih z NSCLC, pozitivnim na mutacijo EGFR. 545 preskušancev je prejelo zdravilo Aumsega v priporočenem odmerku 110 mg enkrat na dan v 2 multicentričnih ključnih študijah: 1 študiji faze 3 za oceno zdravila pri prvi liniji zdravljenja (HS-10296-03-01, AENEAS) in 1 študiji faze 1/2 pri predhodno že zdravljenih preskušancih (HS-10296-12-01, APOLLO) (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni v preglednici 2 glede na organski sistem, izraz po MedDRA in pogostnost, pri čemer so najpogostejši neželeni učinki navedeni najprej.

Izrazi za pogostnost, uporabljeni v nadaljevanju, so opredeljeni, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Aumseqa

Organski sistem	Priporočeni izraz po MedDRA	Neželeni učinki	
		Pogostnost vseh stopenj	Pogostnost stopnje ≥ 3
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal ^a	Zelo pogosti	Občasni
	okužbe sečil ^b	Zelo pogosti	Občasni
	okužba spodnjih dihal in pljuč ^c	Pogosti	Pogosti
	konjunktivitis ^d	Pogosti	–
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	Pogosti	–
Presnovne in prehranske motnje	hiponatriemija ^{*e}	Zelo pogosti	Pogosti
	hipokaliemija ^{*f}	Zelo pogosti	Pogosti
	pomanjkanje apetita	Pogosti	Občasni
	hiperurikemija	Pogosti	–
Očesne bolezni	suho oko ^g	Pogosti	–
	zamegljen vid ^h	Pogosti	–
	nelagodje v očesu ⁱ	Občasni	–
	očesna hiperemija ^j	Občasni	–
	nenormalen občutek v očesu ^k	Občasni	–
	spremembe roženice ^l	Občasni	–
	edem veke ^m	Občasni	–
Srčne bolezni	srčno popuščanje ⁿ	Občasni	Občasni
Žilne bolezni	hipertenzija ^o	Pogosti	Pogosti
	venska trombembolija ^p	Pogosti	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj ^q	Zelo pogosti	–
	intersticijska pljučna bolezen ^r	Pogosti	Občasni
Bolezni prebavil	driska	Zelo pogosti	Občasni
	razjede v ustih ^s	Zelo pogosti	–
	bruhanje	Zelo pogosti	Občasni
	navzea	Pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^t	Zelo pogosti	Občasni
	pruritus	Zelo pogosti	–
	paronihija	Pogosti	–
	suha koža	Pogosti	–
	dermatitis ^u	Pogosti	–
	eritem ^v	Občasni	–
	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije	Občasni	–
	folikulitis	Občasni	–

Organski sistem	Priporočeni izraz po MedDRA	Neželeni učinki	
		Pogostnost vseh stopenj	Pogostnost stopnje ≥ 3
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi	Zelo pogosti	Pogosti
	rabdomioliza	Pogosti	Pogosti
	bolečina v okončini	Pogosti	Občasni
	mialgija	Pogosti	–
	mišična oslabelost	Pogosti	Občasni
Bolezni sečil	zvišane vrednosti kreatinina v krvi*	Zelo pogosti	Občasni
	proteinurija	Pogosti	Občasni
Preiskave	zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)*	Zelo pogosti	Pogosti
	zmanjšano število belih krvnih celic* ^w	Zelo pogosti	Pogosti
	zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)*	Zelo pogosti	Pogosti
	zmanjšano število trombocitov* ^x	Zelo pogosti	Pogosti
	zvišane vrednosti bilirubina v krvi* ^y	Zelo pogosti	Občasni
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	Pogosti	Občasni
	zvišane vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi	Pogosti	–
	zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze	Pogosti	Občasni
	zmanjšano število limfocitov	Pogosti	Pogosti

Merila za poenoteno terminologijo neželenih učinkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.03.

Resnost neželenih učinkov je bila ocenjena na podlagi meril CTCAE, ki resnost opredeljujejo na naslednji način:

stopnja 1 = blagi, stopnja 2 = zmerni, stopnja 3 = hudi, stopnja 4 = življenjsko ogrožajoči in stopnja 5 = smrt.

^aVključuje: akutni sinuzitis, laringofaringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis in okužbo zgornjih dihal.

^bVključuje: cistitis, akutni pielonefritis, uretritis in okužbo sečil.

^cVključuje: atipično pljučnico, bronhitis, pljučnico in gnojni izmeček.

^dVključuje: konjunktivitis in alergijski konjunktivitis.

^eVključuje: znižane vrednosti natrija v krvi, hiponatriemijo*.

^fVključuje: znižane vrednosti kalija v krvi, hipokaliemijo*.

^gVključuje: suho oko in kseroftalmijo.

^hVključuje: okvaro vida in zamegljen vid.

ⁱVključuje: bolečino v očesu in nelagodje v očesu.

^jVključuje: očesno hiperemijo, krvavitev očesne veznice in krvavitev v očesu.

^kVključuje: nenormalen občutek v očesu in občutek tujka v očeh.

^lVključuje: luščenje roženice in motnost roženice.

^mVključuje: edem veke in otekanje veke.

ⁿVključuje: srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, zmanjšan iztisni delež in pljučni edem.

^oVključuje: zvišan krvni tlak, hipertenzijo.

^pVključuje: globoko vensko trombozo, pljučno embolijo, vensko trombozo v okončini, možganski infarkt in možgansko trombozo.

^qVključuje: kašelj, produktivni kašelj in sindrom kašlja zgornjih dihal.

^rVključuje: bronhiohilitis, intersticijsko pljučno bolezen in pnevmonitis.

^sVključuje: aftozni ulkus, suha usta, glosodinijo, razjede v ustih, bolečino v ustih, stomatitis in razjede na jeziku.

^tVključuje: medikamentni izpuščaj, papulo, makulo, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj, pustulozni izpuščaj in urtikarijo.

^uVključuje: dermatitis in akneiformni dermatitis.

^vVključuje: eritem in nodozni eritem.

^wVključuje: nevtropenijo, zmanjšano število nevtrofilcev in zmanjšano število belih krvnih celic*.

^xVključuje: zmanjšano število trombocitov* in trombocitopenijo.

^yVključuje: zvišane vrednosti bilirubina v krvi in hiperbilirubinemijo.

*Prikazana je pojavnost laboratorijskih nepravilnosti, ne neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Intersticijska pljučna bolezen (ILD – interstitial lung disease)

V kliničnih študijah (n = 545) so o ILD poročali pri 16 preskušancih (2,9 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Poročali so o enem primeru ILD s smrtnim izidom. Mediani čas do pojava ILD je bil 124 dni (razpon: 2–932 dni). Mediani čas do izzvenenja ILD je bil 41 dni (razpon: 14–702 dni). Za specifična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Srčno popuščanje

V kliničnih študijah (n = 545) so o srčnem popuščanju poročali pri 4 preskušancih (0,7 %). Dva preskušanca (0,4 %) sta poročala o srčnem popuščanju stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava srčnega popuščanja katere koli stopnje je bil 249 dni (razpon: 84–381 dni), mediani čas do izzvenenja pa 35 dni (razpon: 22–160 dni). En preskušanelec s srčnim popuščanjem je umrl zaradi pljučnega edema in krvavitve v zgornjih prebavilih. Pri 4 preskušancih (0,7 %) se je vrednost LVEF zmanjšala za ≥ 10 % na absolutno vrednost < 50 %. Pri 19 preskušancih (3,5 %) se je vrednost LVEF zmanjšala za ≥ 15 %, vendar je absolutna vrednost LVEF pri teh preskušancih ostala ≥ 50 %. Za specifična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Podaljšanje intervala QTc

V kliničnih študijah (n = 545) so o podaljšanju intervala QT poročali pri 51 preskušancih (9,4 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Pri 4 preskušancih (0,7 %) so bili dogodki stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava podaljšanja intervala QT katere koli stopnje je bil 22 dni (razpon: 1–839 dni), mediani čas do izzvenenja pa 100 dni (razpon: 1–1068 dni). Pri 7 preskušancih (1,3 %) so bili dogodki simptomatski, od tega so bili 4 (0,7 %) dogodki stopnje ≥ 3 . Simptomatski dogodki, o katerih so poročali, so bili srčni zastoj, srčno-dihalni zastoj, nenadna srčna smrt, sinkopa (n = 2) in ventrikularna aritmija (n = 2). Mediani čas do pojava sinkope je bil 204 dni, do pojava ventrikularne aritmije pa 252 dni. Dva preskušanca s podaljšanjem intervala QT sta umrla: 1 preskušanelec zaradi nenadne srčne smrti, 1 preskušanelec pa zaradi srčno-dihalnega zastoja. Pri 5 preskušancih (0,9 %) so zabeležili najvišjo absolutno vrednost intervala QTcF > 500 ms, pri 23 preskušancih (4,2 %) pa največjo spremembo vrednosti QTcF > 60 ms glede na izhodiščno vrednost. Za specifična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

driska

V kliničnih študijah (n = 545) so o driski poročali pri 72 preskušancih (13,2 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Pri 4 preskušancih (0,7 %) so bili dogodki stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava driske katere koli stopnje je bil 27 dni (razpon: 1–1046 dni), mediani čas do izzvenenja pa 13 dni (razpon: 1–846 dni). Pri 3 preskušancih (0,6 %) so se pojavili resni neželeni dogodki driske. En preskušanelec je poročal o neravnovesju kalija. Šest preskušancev je poročalo o hipokaliemiji stopnje 3. Za specifična priporočila glejte poglavje 4.2.

Zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) v krvi in rabdomioliza

V kliničnih študijah (n = 545) so o zvišanih vrednostih CPK v krvi poročali pri 173 preskušancih (31,7 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Pri 41 preskušancih (7,5 %) so bili dogodki stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava zvišanih vrednosti CPK v krvi katere koli stopnje je bil 64 dni (razpon: 1–926 dni), mediani čas do izzvenenja pa 215 dni (razpon: 4–1156 dni). Zaradi zvišanih vrednosti CPK v krvi je bilo zdravljenje ukinjeno pri 1 preskušancu (0,2 %). Za rabdomiolizo so veljali dogodki zvišanih vrednosti CPK v krvi stopnje 3 s simptomi, povezanimi z mišicami, ali stopnje 4 s simptomi, povezanimi z mišicami, ali brez njih. Ocenjeno je bilo, da se je rabdomioliza pojavila pri skupno 14 preskušancih (2,6 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Za specifična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Motnje delovanja jeter

V kliničnih študijah (n = 545) so o motnjah delovanja jeter poročali pri 204 preskušancih (37,4 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Pri 20 preskušancih (3,7 %) so bili dogodki stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava motenj delovanja jeter katere koli stopnje je bil 44 dni (razpon: 1–841 dni), mediani čas do izzvenenja pa 62 dni (razpon: 2–1036 dni). Pri 118 preskušancih (21,7 %) so

poročali o zvišanih vrednostih AST, pri 110 preskušancih (20,2 %) pa o zvišanih vrednostih ALT. Trinajst preskušancev (2,4 %) je poročalo o zvišanih vrednostih AST stopnje ≥ 3 , 5 preskušancev (0,9 %) pa o zvišanih vrednostih ALT stopnje ≥ 3 . En preskušanec (0,2 %) je poročal o z zdravilom povzročeni poškodbi jeter stopnje ≥ 3 , ki se je pojavila po 8 dneh in izzvenela po 6 dneh. Za specifična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Venska trombembolija (VTE)

V kliničnih študijah ($n = 545$) so o VTE (vključno z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in vensko trombozo v okončini) poročali pri 39 preskušancih (7,2 %), zdravljenih s 110-mg odmerkom zdravila Aumsega. Pri 17 preskušancih (3,1 %) so bili dogodki stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava VTE katere koli stopnje je bil 229 dni (razpon: 8–1087 dni), mediani čas do izzvenenja pa 142 dni (razpon: 7–830 dni). O pljučni emboliji so poročali pri 21 preskušancih (3,9 %), pri čemer je bilo 15 dogodkov (2,8 %) stopnje ≥ 3 . O venski trombozi v okončini so poročali pri 16 preskušancih (2,9 %), pri čemer sta bila 2 dogodka (0,4 %) stopnje ≥ 3 . O globoki venski trombozi so poročali pri 9 preskušancih (1,7 %), pri čemer je bil 1 dogodek (0,2 %) stopnje ≥ 3 . Poleg tega so pri 4 preskušancih (0,7 %) poročali o možganskem infarktu in pri 1 preskušancu (0,2 %) o možganski trombozi, pri čemer so bili 3 dogodka (0,6 %) stopnje ≥ 3 . Za specifična priporočila glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z nenamernim prevelikim odmerjanjem zdravila Aumsega pri ljudeh so omejene. Največji preučevani odmerek je bil 260 mg enkrat na dan. Ni znano, ali ima lahko zdravilo Aumsega pri odmerkih 260 mg ali več škodljive učinke. Neželena učinka, opažena pri odmerku 260 mg, sta bila v glavnem navzea in anemija.

Posebnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Aumsega ni. V primeru prevelikega odmerjanja ali ob sumu nanj je treba bolnika skrbno spremljati, zdravljenje z zdravilom Aumsega prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje v skladu s kliničnimi indikacijami.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EB11.

Mehanizem delovanja

Aumolertinib je ireverzibilni malomolekulski zaviralec tirozin kinaz (TKI – tyrosine kinase inhibitor) receptorja EGFR, ki zavira mutaciji, povezani z občutljivostjo na zaviralce tirozin kinaz receptorja EGFR (delecija eksona 19 gena EGFR [Ex19Del] oziroma mutacija EGFR L858R), ter mutacijo, povezano z odpornostjo proti zaviralcem tirozin kinaz receptorja EGFR (mutacija EGFR T790M). Glavni aktivni presnovek aumolertiniba, HAS-719, ima podoben profil delovanja kot aumolertinib.

Farmakodinamični učinki

Antiproliferacijsko delovanje

Študije *in vitro* so pokazale, da je aumolertinib močno zaviral proliferacijo rakavih celičnih linij z mutacijo EGFR T790M, vključno z NCI-H1975 (T790M/L858R) in PC9-GR (T790M/Del19), pri

čemer sta bili vrednosti IC₅₀ 3,3 nM oziroma 2,7 nM. Prav tako je aumolertinib močno zaviral proliferacijo rakavih celičnih linij z aktivirajočimi mutacijami EGFR, vključno s HCC827 (Del19 v EGFR) in PC9 (Del19 v EGFR), pri čemer sta bili vrednosti IC₅₀ 3,3 nM oziroma 4,1 nM. Aumolertinib je le rahlo zaviral proliferacijo rakave celične linije A431 z EGFR divjega tipa, pri čemer je bila vrednost IC₅₀ 596,6 nM.

In vivo je aumolertinib povzročil zmanjšanje tumorja v ksenogenskih modelih, uporabljenih pri miših, z mutacijo EGFR T790M/L858R in aktivirajočo mutacijo EGFR. Po drugi strani je aumolertinib minimalno zaviral rast tumorja v ksenogenem modelu A431 z EGFR divjega tipa.

Vpliv na dolžino intervala QTc

Morebiten vpliv zdravila Aumsega na podaljšanje intervala QTc so ocenili pri 49 preskušancih, ki so prejeli zdravilo Aumsega. Za oceno vpliva zdravila Aumsega na intervale QTc so opravili več zaporednih meritev EKG ob izhodišču ter po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Glede na analizo intervala QT v odvisnosti od koncentracije naj bi se interval QTc pri odmerku 110 mg podaljšal za 9,06 ms, pri čemer je zgornja meja 11,01 ms (90-% interval zaupanja [IZ]).

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljeni preskušanci z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim na mutacijo EGFR, v študiji faze 3 (HS-10296-03-01, AENEAS)

Učinkovitost in varnost zdravila Aumsega pri zdravljenju preskušancev z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC z mutacijami EGFR, povezanimi z občutljivostjo na zaviralce tirozin kinaz receptorja EGFR, ki še niso prejeli nobenega sistemskega zdravljenja, so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani multicentrični klinični študiji faze 3 (AENEAS) na Kitajskem. Vzorci tumorskega tkiva ali vzorci krvi¹ so morali vsebovati eno od dveh pogostih mutacij EGFR, za kateri je znano, da sta povezani z občutljivostjo na zaviralce tirozin kinaz receptorja EGFR (Ex19Del in/ali L858R).

Skupno 429 preskušancev je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 na zdravljenje z zdravilom Aumsega (110 mg enkrat na dan, n = 214) ali gefitinibom (250 mg enkrat na dan, n = 215). Vsak cikel zdravljenja je trajal 21 dni in med cikli ni bilo presledka (tj. neprekinjeno odmerjanje). Randomizacija je bila stratificirana glede na mutacijo EGFR (Ex19Del ali L858R) in prisotnost metastaz v možganih ob izhodišču (da ali ne). Preskušanci so zdravljenje nadaljevali do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivega tveganja za bolnikovo zdravje ali prostovoljne prekinitve zdravljenja. Bolnikom, ki so prejeli gefitinib, so po napredovanju bolezni dovolili, da so prešli na odprto zdravljenje z zdravilom Aumsega, če so bili vzorci tumorja pozitivni na mutacijo T790M.

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) po oceni raziskovalca. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali objektivni delež odziva (ORR – objective response rate) in trajanje odziva (DoR – duration of response).

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni v študiji AENEAS v celokupni populaciji so bile naslednje: mediana starost (59,3 leta), ≥ 65 let (31,5 %), ženske (62,7 %), kajenje (nikoli) (69,9%), azijsko poreklo (100 %), tumor v stadiju IIIB (6,8%), tumor v stadiju IV (93,2 %), vrsta tumorja: adenokarcinom (98,1 %), ocena stanja zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 (74,8 %), metastaze v osrednjem živčevju (26,8 %). Od bolnikov, vključenih v študijo, jih je 65,5 % imelo mutacijo Ex19Del, 34,5 % pa mutacijo L858R. Na splošno so bile demografske značilnosti in značilnosti bolezni med skupinama zdravljenja uravnotežene.

¹ Za odkrivanje mutacij v eksonih 18, 19, 20 in 21 gena *EGFR* v vzorcih tkiva in plazme je bil uporabljen test cobas® EGFR Mutation Test v2. Kot dopolnilni diagnostični test za pomoč pri izbiri preskušancev z NSCLC za zdravljenje z zaviralci tirozin kinaz receptorja EGFR je bila uporabljena reakcija s polimerazo (PCR – polymerase chain reaction) v realnem času.

Primarna analiza (datum zaključka zbiranja podatkov: 15. januar 2021) je pokazala, da je zdravilo Aumsega v času primarne analize statistično pomembno in klinično pomembno izboljšalo PFS po oceni raziskovalca v primerjavi z gefitinibom (mediana 19,1 meseca oziroma 9,7 meseca, razmerje ogroženosti (HR – hazard ratio) = 0,46, 95-% IZ: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). V času primarne analize je bilo mediano trajanje spremljanja v skupini z zdravilom Aumsega 20,5 meseca, v skupini z gefitinibom pa 20,7 meseca.

Izvedena je bila tudi posodobljena analiza z datumom zaključka zbiranja podatkov 6. avgust 2021, katere rezultati so bili konsistentni z rezultati primarne analize. Mediani čas spremljanja je bil 26,2 meseca v skupini z aumolertinibom in 26,3 meseca v skupini z gefitinibom.

V preglednici 3 so predstavljeni posodobljeni podatki za PFS, ORR in DoR po oceni raziskovalca.

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti iz študije AENEAS na podlagi ocen raziskovalca

Parameter učinkovitosti	Aumsega	gefitinib
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število preskušancev z dogodki (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Mediano PFS v mesecih (95-% IZ)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95-% IZ) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektivni delež odziva [‡]		
ORR, % (95-% IZ)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Popolni odziv (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Delni odziv (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Trajanje odziva [‡]		
Mediano DoR v mesecih (95-% IZ)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

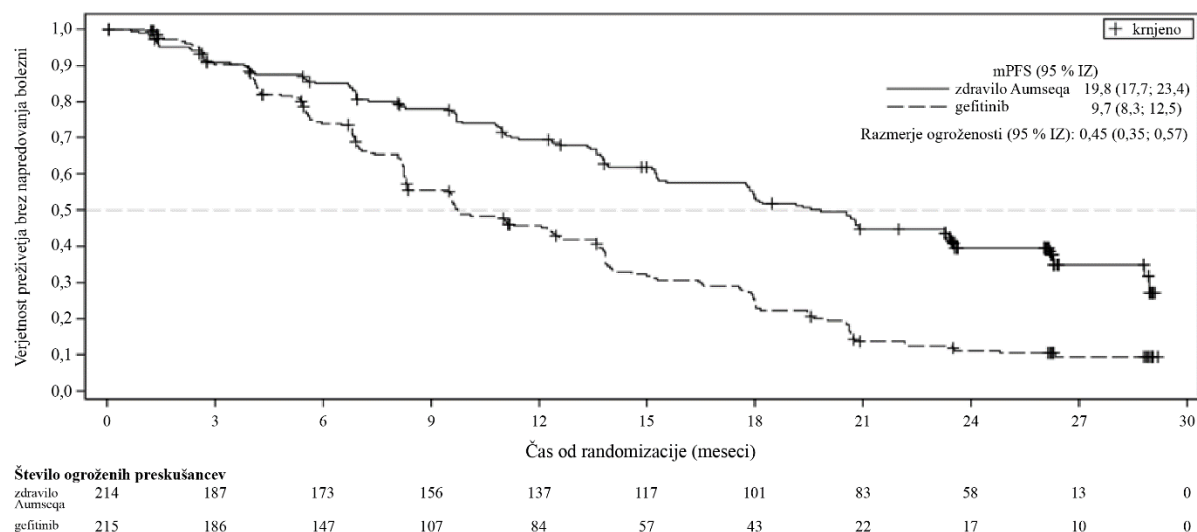
Opomba: [1] Stratificirani Coxov model sorazmernih ogroženosti.

IZ: interval zaupanja, HR: razmerje ogroženosti (hazard ratio), NA: ni relevantno/ni na voljo (not applicable/available).

‡ Podatki za ORR in DOR temeljijo na nepotrjenem odzivu.

Slika 1 prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo PFS po oceni raziskovalca v študiji AENEAS.

Slika 1. Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca v študiji AENEAS*§



*Celoten nabor podatkov za analizo (FAS – full analysis set).

§. Datum zaključka zbiranja podatkov (DCO – data cut-off) je 6. avgust 2021.

Poznejša analiza z datumom zaključka zbiranja podatkov 30. september 2022 je pokazala, da je umrlo skupno 109 preskušancev (50,9 %) v skupini, zdravljeni z aumolertinibom, in 126 preskušancev (58,6 %) v skupini, zdravljeni z gefitinibom. Mediano OS na podlagi posodobljenega datuma zaključka zbiranja podatkov je bilo 39,16 meseca v skupini z aumolertinibom in 31,15 meseca v skupini z gefitinibom.

Analiza osrednjega živčevja (naknadna)

Med 429 preskušanci je 106 preskušancev (51 v skupini z zdravilom Aumsega in 55 v skupini z gefitinibom) ob izhodišču imelo metastaze v možganih, ki jih je odkril in potrdil neodvisni odbor za pregled (IRC – Independent Review Committee). V tej skupini preskušancev je bil ORR v skupini z zdravilom Aumsega 60,4 % (95-% IZ: 45,3; 74,2), v skupini z gefitinibom pa 47,1 % (95-% IZ: 32,9; 61,5), pri čemer je bilo iz analize izključenih 7 preskušancev, ki so v 3 mesecih po začetku zdravljenja v študiji prejeli radioterapijo.

Predhodno že zdravljeni preskušanci z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, pozitivnim na mutacijo EGFR, v študiji faze 1/2 HS-10296-12-01 (APOLLO)

V študiji HS-10296-12-01 (APOLLO), ki je bila odprta študija z eno skupino v delu 3 (s podaljšanjem odmerjanja), so preučevali varnost in učinkovitost zdravila Aumsega pri priporočenem odmerku 110 mg enkrat na dan pri preskušancih, ki so bili pozitivni na mutacijo T790M. Preskušanci so morali biti pozitivni na mutacijo T790M pri testiranju v centralnem laboratoriju², pri katerem so uporabili biopsijski vzorec, odvzet po napredovanju bolezni po zadnjem zdravljenju z zaviralcem tirozin kinaz receptorja EGFR. Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil ORR po oceni IRC.

Preskušanci (n = 244), stari od 27 do 87 let (mediana 61,0 leta, 37,3 % preskušancev je bilo starih ≥ 65 let), so prejeli zdravilo Aumsega enkrat na dan. Med preskušanci je bilo 142 (58,2 %) žensk in 102 (41,8 %) moških; 178 (73,0 %) jih ni nikoli kadilo, 4 (1,6 %) so bili aktivni kadilci, 62 (25,4 %) pa jih je prenehalo s kajenjem. Vsi preskušanci so imeli tumor z mutacijo T790M, od tega 155 preskušancev (63,5 %) delekcijo eksona 19, 85 preskušancev (34,8 %) mutacijo L858R in 4 preskušanci (1,6 %) druge mutacije EGFR. Petinosemdeset preskušancev (34,8 %) je imelo oceno telesne zmogljivosti po ECOG 0, 159 preskušancev (65,2 %) pa 1. Devetdeset preskušancev (36,9 %) je imelo metastaze v možganih.

ORR po oceni IRC je pri primarni analizi znašal 65,6 % (95-% IZ: 59,2; 71,5). Po dodatnih 31 mesecih dolgotrajnega spremljanja po primarni analizi je bil ORR po oceni IRC 68,9 % (95-% IZ: 62,6; 74,6). Dolgoročne analize so pokazale, da je bilo mediano DoR po oceni IRC 15,1 meseca (95-% IZ: 12,9; 16,6).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Aumsega za vse podskupine pediatrične populacije pri bolnikih z rakom pljuč (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se je aumolertinib hitro absorbiral in mediano največjo koncentracijo v plazmi dosegel 4 do 6 ur po enkratnem in večkratnem odmerjanju. Mediane največje koncentracije glavnega aktivnega presnovka HAS-719 v plazmi so pri večkratnem odmerjanju opazili 4 do 6 ur po odmerku. Izpostavljenost (AUC) aumolertinibu in HAS-719 ter vrednost C_{max} sta se pri odmerkih od

² Za odkrivanje mutacij v eksonih 18, 19, 20 in 21 gena *EGFR* v vzorcih tkiva in plazme je bil uporabljen test cobas® EGFR Mutation Test v2. Kot dopolnilni diagnostični test za pomoč pri izbiri preskušancev z NSCLC za zdravljenje z zaviralci tirozin kinaz receptorja EGFR je bila uporabljena reakcija s polimerazo (PCR – polymerase chain reaction) v realnem času.

55 do 220 mg povečevali nekoliko manj kot sorazmerno z odmerkom. Koncentracije aumolertiniba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 8 dneh, s približno 1,8-kratnim kopičenjem na podlagi AUC po odmerjanju enkrat na dan. Koncentracije presnovka HAS-719 v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 15 dneh, s približno 4,6-kratnim kopičenjem na podlagi AUC po odmerjanju aumolertiniba enkrat na dan.

Farmakokinetični parametri aumolertiniba in presnovka HAS-719 po večkratnih odmerkih so predstavljeni v preglednici 5.

Preglednica 5. Farmakokinetični parametri aumolertiniba in presnovka HAS-719 po večkratnih odmerkih po peroralni uporabi 110-mg odmerka aumolertiniba pri odraslih z NSCLC

Parameter*	Aumolertinib Povprečje (% KV) (n = 237)	HAS-719 Povprečje (% KV) (n = 237)
C _{max} (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC _{tau} (ng × h/ml)	6602 (53)	2468 (36)
C _{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

*Na podlagi neprostorske analize iz dela 3 študije faze 1/2 s podaljšanjem odmerjanja.

AUC_{tau} = površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (area under the plasma concentration-time curve) od časa nič do konca intervala odmerjanja, C_{max} = največja koncentracija, C_{min} = najmanjša koncentracija, KV = koeficient variacije.

Vpliv hrane

Glede na klinično farmakokinetično študijo hrana ne spremeni biološke uporabnosti aumolertiniba v klinično pomembnem obsegu (vrednost AUC se je zvišala za 20 % [90-% IZ: 10, 30] brez spremembe vrednosti C_{max}).

Porazdelitev

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je bil navidezni volumen porazdelitve aumolertiniba pri preskušancih z NSCLC v stanju dinamičnega ravnovesja 875 l. Vezava aumolertiniba in presnovka HAS-719 na beljakovine v plazmi *in vitro* je obsežna (≥ 99,5 %). Aumolertinib se je *in vitro* vezal tako na albumin kot na α-kisli glikoprotein, pri čemer vezava pri klinično pomembnih koncentracijah ni bila odvisna od koncentracije. Razmerje med koncentracijo aumolertiniba v krvi in plazmi pri ljudeh je bilo < 1, kar kaže na omejeno porazdelitev v rdeče krvne celice.

Biotransformacija

Aumolertinib se v glavnem presnavlja z izoencimom CYP3A4 citokroma P450 ter v manjšem obsegu z izoencimi CYP3A5, CYP1A2 in CYP2A6. Glavni aktivni presnovek v krvnem obtoku je HAS-719, ki nastane z N-demetilacijo.

Izločanje

Po enkratni peroralni uporabi 110-mg odmerka aumolertiniba pri ljudeh se je približno 85 % uporabljenega odmerka izločilo z blatom v obliki aumolertiniba in njegovih presnovkov, približno 5 % odmerka pa z urinom. Povprečen končni razpolovni čas aumolertiniba je bil približno 31 ur, presnovka HAS-719 pa približno 55 ur.

Druge informacije o medsebojnem delovanju zdravil (DDI)

Medsebojno delovanje s prenašalnimi beljakovinami

Študije *in vitro* so pokazale, da aumolertinib ni substrat OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 in MATE2-K.

Glede na študije *in vitro* aumolertinib ni zaviral OATP1B3, OAT3, MATE2-K ali eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP – bile salt export pump). Aumolertinib je *in vitro* šibek zaviralec polipeptidnega

prenašalca organskih anionov (OATP – organic anion transporting polypeptide)1B1, prenašalca organskih anionov (OAT – organic anion transporter)1 in OCT2. Glede na vrednost C_{max} aumolertiniba po odmerku 110 mg enkrat na dan ni pričakovati, da bi bilo medsebojno delovanje aumolertiniba ter substratov OATP1B1, OAT1 in OCT2 klinično pomembno.

Glede na študije *in vitro* je aumolertinib substrat P-gp in beljakovin odpornosti pri raku dojke (BCRP).

Glede na študije *in vitro* je aumolertinib zaviralec BCRP, vendar glede na farmakokinetično analizo z uporabo fiziološkega modela (PBPK – physiologically based pharmacokinetic) ni pričakovati, da bi bilo medsebojno delovanje aumolertiniba in substratov BCRP klinično pomembno.

Medsebojno delovanje z encimi, ki presnavljajo zdravila

Glede na študije *in vitro* aumolertinib ni zaviral glavnih encimov citokroma P450 pri ljudeh (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4 [2 substrata]).

In vitro je aumolertinib induciral izražanje CYP1A2, vendar ni pričakovati, da bi bil ta učinek klinično pomemben. *In vitro*, je aumolertinib induciral izražanje CYP3A4 in zaviral CYP3A v odvisnosti od časa. Aumolertinib je v klinični študiji zmanjšal izpostavljenost midazolamu (občutljiv substrat CYP3A) za približno 27 %, zato velja za šibkega induktorja CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Aumolertinib je *in vitro* zaviral UGT1A1 in UGT2B7. Glede na koncentracije C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja po 110-mg dnevnem odmerku to najverjetneje ni klinično pomembno. Interakcij v črevesju ni mogoče izključiti, vendar njihov klinični pomen ni znan.

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol, telesna masa in etnično poreklo

V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembne povezave med izpostavljenostjo v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) in starostjo bolnika (razpon: od 27 do 89 let), spolom (60 % žensk), etničnim poreklom in telesno maso (razpon: od 37 do 106 kg).

Večina zdravih prostovoljcev in preskušancev v študijah, izvedenih do danes, je pripadala etnični skupini kitajskih Hanov. Vendar podatki iz farmakokinetične povezovalne študije enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih niso pokazali klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki aumolertiniba med kitajskimi in ostalimi preskušanci (vključno z belci, črnici/Afroameričani, Hispanoameričani/Latinoameričani). Dodatna študija farmakokinetike v stanju dinamičnega ravnovesja pri preskušancu evropskega porekla z NSCLC ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki aumolertiniba in njegovega presnovka HAS-719 med kitajskimi in ostalimi (belopolitimi) preskušanci.

Jetrna okvara

Presnova v jetrih je glavna pot izločanja aumolertiniba, glavni encim, ki katalizira biotransformacijo aumolertiniba, pa je CYP3A4. V kliničnih študijah sta se vrednosti C_{max} in AUC pri preskušancih z zmerno jetrno okvaro znižali za do 54 % oziroma 31 %, pri preskušancih s hudo jetrno okvaro pa za približno 64 % oziroma 50 % v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskušanci. Vendar pa pri preskušancih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh), zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) ali hudo (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) jetrno okvaro niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti nevezanemu aumolertinibu.

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo delovanje jeter (ocenjeno na podlagi označevalcev delovanja jeter, tj. vrednosti AST, ALT, albumina in celokupnega bilirubina, ter kategorije jetrne okvare po merilih delovne skupine za okvare organov ameriškega nacionalnega inštituta za raka [NCI-ODWG – National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group]) ni imelo vpliva na izpostavljenost aumolertinibu.

Ledvična okvara

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je ledvični očistek aumolertiniba zanemarljiv. Posledično ni pričakovati, da bi zmanjšano delovanje ledvic spremenilo farmakokinetiko aumolertiniba.

V populacijski farmakokinetični analizi so bile izpostavljenosti aumolertinibu in presnovku HAS-719 pri preskušancih z blago ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 60$ do < 90 ml/min), preskušancih z zmerno ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 30$ do ≤ 60 ml/min) in bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min) podobne. Pri preskušancih s hudo ledvično okvaro ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) ali končno ledvično odpovedjo aumolertiniba niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavne ugotovitve, ki so jih zabeležili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in/ali psih, so zajemale učinke na kožo, prebavila, usta, oči, mlečne žleze samcev, jetra in pljuča, ki so bili skladni s farmakologijo zaviranja EGFR. Na podlagi opaženih ugotovitev ni bilo mogoče določiti varnostnih mej, povezanih s klinično pomembno izpostavljenostjo. Toksični učinki na ciljne organe pri odmerkih, ki so jih živali še prenašale, so večinoma popolnoma ali delno izzveneli med obdobjem okrevanja po kronični toksičnosti ali ob koncu tega obdobja.

Predklinični podatki kažejo, da aumolertinib in njegov presnovek (HAS-719) zavirata kanalček hERG, zato ni mogoče izključiti učinkov na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Študij kancerogenosti z aumolertinibom niso izvedli. Rezultati študije *in vitro* so pokazali, da ni pričakovati, da bi bil aumolertinib fototoksičen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji plodnosti pri podganah, ki so jim zdravilo začeli dajati pred ugnezditvijo, so pri odmerku 100 mg/kg opazili zmanjšanje povprečnega števila rumenih teles, mest ugnezditve in živih plodov, skupaj s povečanjem izgub ploda po ugnezditvi. Sprememb v parametrih semenčic, povezanih z zdravljenjem, niso opazili. Tudi nekateri objavljeni podatki o subfertilnosti pri miših brez izraženega EGFR kažejo, da bi lahko zdravljenje z aumolertinibom zmanjšalo plodnost pri samicah. Stopnje izpostavljenosti pri odmerku 30 mg/kg, pri katerem niso zabeležili učinkov na plodnost pri podganah, so primerljive s stopnjami izpostavljenosti pri bolnikih pri največjem priporočenem odmerku.

V študiji embriofetalnega razvoja pri podganah pri odmerkih do 100 mg/kg (kar ustreza 3,4-kratniku klinične izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku za človeka) niso opazili z aumolertinibom povezanih učinkov na embriofetalni razvoj.

V študiji embriofetalnega razvoja pri kuncih so živali prejemale odmerke od 5 do 30 mg/kg/dan, kar ustreza stopnjam izpostavljenosti, ki so manjše (od 0,1- do 0,6-krat) od tistih pri bolnikih pri največjem priporočenem odmerku. Pri vseh odmerkih so opazili toksičnost za mater. Pri odmerkih ≥ 15 mg/kg so tako opazili smrt matere in spontani splav, pri odmerku 30 mg/kg pa se je pojavila prezgodnja kotitev. Pri vseh odmerkih so opazili odmrtnost ploda, pri odmerku 30 mg/kg pa tudi zmanjšanje števila živih plodov. Pregled plodov je pokazal z zdravljenjem povezane učinke na razvoj prsnice pri plodu (počasnejša osifikacija pri vseh odmerkih in zmanjšano število hrustančnih delov prsnice pri odmerkih ≥ 15 mg/kg) ter povečanje števila nepravilnosti v razvejitvi arterij (pri vseh odmerkih).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Laktoza
natrijev stearilfumarat (E 485)
magnezijev stearat (E 572)

Filmska obloga

polivinilalkohol (E 1203)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350
smukec (E 553b)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE – high density polyethylene) s toplotno zavarjeno, za otroke varno aluminijasto zaporko, vsebnikom s sušilnim sredstvom iz silikagela in belo zaporko iz polipropilena (PP).

Ena plastenka vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Ena škatla vsebuje eno plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/2006/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Aumsega 55 mg filmsko obložene tablete
aumolertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje aumolertinibjev mesilat v količini, ki ustreza 55 mg aumolertiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sušilnega sredstva ne smete zaužiti ali ga odstraniti iz plastenke.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni platenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/2006/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

aumseqa 55 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Aumsega 55 mg filmsko obložene tablete
aumolertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje aumolertinibjev mesilat v količini, ki ustreza 55 mg aumolertiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/2006/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Aumseqa 55 mg filmsko obložene tablete
aumolertinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aumseqa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aumseqa
3. Kako jemati zdravilo Aumseqa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aumseqa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aumseqa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Aumseqa vsebuje učinkovino aumolertinib, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci protein kinaz, ki se uporabljajo za zdravljenje raka. Zdravilo Aumseqa se uporablja za zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo določene spremembe (mutacije) v genu, ki kodira receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – epidermal growth factor receptor).

Zdravilo Aumseqa se uporablja, če je rak lokalno napredoval ali se je razširil v druge dele telesa. Uporablja se lahko:

- kot prvo zdravilo, ki ga prejmete za zdravljenje raka, če ima ta mutacije, imenovane aktivirajoče mutacije EGFR, ali
- če ste za zdravljenje raka že prejeli druga zdravila, ki zavirajo protein kinaze, in je rak pozitiven na mutacijo EGFR T790M.

Kako deluje zdravilo Aumseqa

V rakavih pljučnih celicah je beljakovina EGFR zaradi mutacij v genu pogosto prekomerno aktivna, kar povzroča nenadzorovano razraščanje rakavih celic. Zdravilo Aumseqa deluje tako, da prepreči delovanje beljakovine EGFR, kadar ta vsebuje določene mutacije. To lahko pomaga upočasniti ali preprečiti rast pljučnega raka. Prav tako lahko pomaga zmanjšati velikost tumorja.

Če imate vprašanja o tem, kako deluje to zdravilo ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aumseqa

Ne jemljite zdravila Aumseqa

- če ste alergični na aumolertinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate ali ste kdaj imeli:
 - o motnjo srčnega ritma, kot je nenormalno hiter ali nereden srčni utrip ali stanje, imenovano podaljšanje intervala QT;
 - o krvne sorodnike, ki imajo ali so imeli nenormalno hiter ali nereden srčni ritem ali so nenadoma umrli zaradi težav s srcem.

Če kar koli od tega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Aumseqa se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli vnetje pljuč;
- če ste kdaj imeli težave s srcem ali zvišan krvni tlak – zdravnik vas bo skrbno spremljal;
- če ste kdaj imeli krvni strdek v krvni žili;
- če ste kdaj imeli bolezen ledvic ali jeter – zdravnik bo opravil preiskave, ki bodo pokazale, kako dobro delujejo vaši ledvici in jetra, njihovo delovanje pa bo morda spremljal tudi med zdravljenjem.

Če kar koli od tega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Med jemanjem tega zdravila nemudoma obvestite zdravnika:

- če se vam nenadoma pojavi težko dihanje skupaj s kašljem ali zvišano telesno temperaturo;
- če se vam pojavi hiter ali nereden srčni utrip, omotica, vrtoglavica, nelagodje v prsnem košu, zasoplost ali omedlevica;
- če imate hudo drisko ali bruhanje;
- če se vam pojavi kakršna koli nepojasnjena bolečina v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic, težave s premikanjem rok ali nog, temen urin čajne barve ali zmanjšano izločanje urina. To so lahko znaki, da so vaše mišice postale močno vnete.

Otroci in mladostniki

Zdravila Aumseqa ne dajajte otrokom ali mladostnikom, saj ni znano, ali je zdravilo Aumseqa varno in učinkovito pri osebah, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Aumseqa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in zdravila brez recepta. Zdravilo Aumseqa namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Nekatera druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila Aumseqa.

Zdravilo Aumseqa lahko vpliva na učinkovitost spodaj navedenih zdravil in/ali okrepi njihove neželene učinke ali pa lahko ta zdravila vplivajo na neželene učinke zdravila Aumseqa. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom o zdravilih, ki jih jemljete, zlasti če so to naslednja:

- verapamil – uporablja se pri visokem krvnem tlaku in za obvladovanje bolečine v prsnem košu;
- posakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – uporabljajo se za zdravljenje glivične okužbe;
- ritonavir, kobicistat, nelfinavir, lopinavir – uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)/AIDS-a;
- klaritromicin – uporablja se za zdravljenje bakterijske okužbe;
- dabigatran – uporablja se za preprečevanje krvnih strdkov;
- feksofenadin – uporablja se za zdravljenje alergijskih simptomov;
- digoksin – uporablja se pri nerednem srčnem utripu in drugih težavah s srcem;
- kolhicin – uporablja se za lajšanje simptomov pntike;

- nefazodon – uporablja se za zdravljenje depresije;
- metformin – uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Spodaj navedena zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Aumsega. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom o zdravilih, ki jih jemljete:

- natrijev fenitoinat, karbamazepin, fenobarbital – uporabljajo se pri epileptičnih napadih;
- rifampicin, rifabutin – uporabljata se pri tuberkulozi in za zdravljenje bakterijskega meningitisa;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji;
- bosentan – uporablja se pri visokem krvnem tlaku v pljučih;
- mitotan – uporablja se za zdravljenje Cushingove bolezni;
- efavirenz – uporablja se za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS-a.

Če jemljete katero koli od zgoraj navedenih zdravil, obvestite zdravnika, preden vzamete zdravilo Aumsega.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o ustreznih možnostih zdravljenja.

Zdravilo Aumsega skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Aumsega se izogibajte pitju soka grenivke, ker lahko okrepi neželene učinke.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zaradi morebitnega tveganja, da bi zdravilo Aumsega škodovalo nerojenemu otroku, med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi.

Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Aumsega in še 4 tedne po končanem zdravljenju. To zdravilo namreč lahko še nekaj časa ostane v vašem telesu.

Zdravilo Aumsega lahko vpliva na učinkovitost peroralnih hormonskih kontracepcijskih sredstev.

Posvetujte se z zdravnikom o najprimernejših metodah kontracepcije.

Če med zdravljenjem zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste nadaljevali z jemanjem zdravila Aumsega.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite. Ni namreč znano, ali zdravilo prehaja v mleko in ali obstaja tveganje za vašega otroka. Med zdravljenjem z zdravilom Aumsega morate prenehati z dojenjem in ne smete dojiti še 4 tedne po končanem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Aumsega ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavita se lahko utrujenost in omotica. Če opazite utrujenost in/ali omotico, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

Zdravilo Aumsega vsebuje laktozo

Zdravilo Aumsega vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Aumsega vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Aumseqa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek je dve 55-mg tableti enkrat na dan.

Po potrebi lahko zdravnik odmerek zmanjša na eno 55-mg tableto na dan ali začasno prekine zdravljenje. Pomembno je, da zdravnika obvestite o neželenih učinkih, ki se pojavijo pri vas.

Kako jemati to zdravilo

- Tablete zdravila Aumseqa se jemljejo peroralno (skozi usta).
- Tableto pogoltnite celo z nekaj vode. Tablet ne smete zdrobiti ali žvečiti, ker so zasnovane tako, da jih je treba pogoltniti cele.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Aumseqa vzemite vsak dan ob približno istem času.

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če težko pogoltnete tablete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aumseqa, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, nemudoma obvestite zdravnika ali farmacevta. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aumseqa

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Vendar, če morate naslednji odmerek vzeti čez manj kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpusite in vzemite naslednji običajni odmerek ob načrtovanem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (tj. dvakrat po 2 tableti), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Aumseqa

Pomembno je, da to zdravilo jemljete vsak dan in toliko časa, kot vam je predpisal zdravnik. Tega zdravila ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če se vam pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in nemudoma poiščite zdravniško pomoč:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 ljudi):

- Vnetje pljuč. Zdravilo Aumseqa lahko povzroči vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen, pnevmonitis), ki se pri nekaterih ljudeh lahko konča s smrtnim izidom. Simptomi lahko vključujejo:
 - o nenadno težko dihanje, skupaj s kašljem in zvišano telesno temperaturo;
 - o zasoplost, ki se pojavi med mirovanjem ali se poslabša ob naporu;
 - o suh kašelj, ki ne mine.

- Krvni strdki. Zdravilo Aumsega lahko povzroči krvni strdek v pljučih (pljučno embolijo). Simptomi so lahko zelo različni in vključujejo:
 - zasoplost;
 - bolečino v prsnem košu;
 - kašelj s krvjo.

Krvni strdki lahko nastanejo tudi v drugih delih telesa. Znaki in simptomi vključujejo:

 - hiter ali nereden srčni utrip;
 - vrtoglavico;
 - čezmerno znojenje;
 - zvišano telesno temperaturo;
 - bolečino v nogah ali otekanje nog;
 - vlažno in hladno kožo;
- spremembe srčnega ritma. Zdravilo Aumsega lahko vpliva na električno aktivnost srca, kar lahko pri nekaterih ljudeh privede do potencialno resne srčne bolezni. To lahko povzroči:
 - zelo hiter ali nereden srčni utrip, ki povzroči omedlevico;
 - omotico;
 - vrtoglavico;
 - nelagodje v prsnem košu;
 - zasoplost;

Tveganje za težave s srčnim ritmom je lahko večje pri osebah z obstoječo srčno boleznijo ali tistih, ki jemljejo druga zdravila.
- Vnetje mišic in poškodba mišic. Zdravilo Aumsega lahko povzroči vnetje ali razgradnjo mišičnega tkiva, kar lahko posledično privede do okvare ledvic. Simptomi poškodbe mišic vključujejo:
 - nepojasnjeno bolečino v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic;
 - težave s premikanjem rok ali nog;
 - temen urin čajne barve ali
 - zmanjšano izločanje urina.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- *Srčno popuščanje ali težave s srčno mišico.* Zdravilo Aumsega lahko vpliva na to, kako dobro srce črpa kri. Znaki in simptomi vključujejo:
 - zvišan srčni utrip;
 - zasoplost med mirovanjem;
 - utrujenost in izčrpanost;
 - otekanje nog, gležnjev in stopal.

Tveganje za te težave s srcem je lahko večje pri osebah z obstoječo srčno boleznijo ali tistih, ki jemljejo druga zdravila.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Aumsega in nemudoma obiščite zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 ljudi):

- nenormalne ravni jetrnih encimov, kar imenujemo zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) in zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) – ta encima sta običajno prisotna v krvi v majhnih količinah, njuno zvišanje pa je lahko znak nezdravih ali okvarjenih jeter
- anemija – stanje, pri katerem v telesu ni dovolj zdravih rdečih krvnih celic, da bi tkivom zagotovile dovolj kisika
- kašelj, izcedek iz nosu, bolečina v žrelu zaradi okužbe sinusov, mandljev ali žrela

- pekoč občutek med uriniranjem, pogosto uriniranje, pogosta potreba po uriniranju, bolečina ali pritisk v zadnjem ali spodnjem delu trebuha, kri v urinu, moten ali temen urin ali urin z nenavadnim ali močnim vonjem, ki mu je včasih lahko primešana kri
- zmanjšano število trombocitov, tj. krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi
- zmanjšano število belih krvnih celic – zmanjšano število celic, ki pomagajo pri premagovanju bolezni
- driska
- zvišane vrednosti bilirubina v krvi – zvišanje je lahko znak nezdravih ali okvarjenih jeter
- zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK – creatine phosphokinase) v krvi, kar je lahko znak poškodbe mišic
- zvišane vrednosti kreatinina v krvi, kar je lahko znak težav z ledvicami
- znižane ravni natrija ali kalija v krvi, zaradi česar se lahko pojavijo občutek siljenja na bruhanje in bruhanje, glavobol, zmedenost, nemir in razdražljivost, mišična oslabelost, krči, koma ali epileptični napadi
- razjede v ustih
- izpuščaj
- srbenje – neprijeten občutek na koži, ki povzroči potrebo po praskanju
- bruhanje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 ljudi):

- krvni tlak, ki je višji od normalnega
- nenormalno visoke ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči otekle in boleče sklepe
- pomanjkanje apetita
- suhe oči, zamegljen vid
- zvišane vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi – to je lahko znak nekaterih vrst poškodb ali bolezni tkiv
- zvišane ravni gama-glutamiltransferaze, ki lahko kažejo na težave z jetri, trebušno slinavko ali ledvicami
- zmanjšano število limfocitov – zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki lahko privede do zmanjšane sposobnosti premagovanja okužb
- občutek siljenja na bruhanje
- zvišane ravni beljakovin v urinu, ki lahko povzročijo penast urin in so lahko znak težav z ledvicami
- suha koža
- srbeč, rdeč kožni izpuščaj
- oteklina in gnoj okrog nohtov, zadebeljeni ali obarvani nohti
- bronhitis, pljučnica – okužba pljuč
- konjunktivitis – okužba oči

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nelagodje v očesu ali občutek tujka v očesu
- rdečina oči
- spremembe očesnih beločnic, ki povzročijo nejasen vid
- otekle veke
- rdeče, na dotik občutljive bulice na koži
- rdečina, otekanje in bolečina v dlaneh in/ali podplatih
- mozolji ali gnojni mehurčki okrog lasu ali lasnega mešička

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v

Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aumsega

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni platenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

V platenki s tabletami mora biti sušilno sredstvo, ki pomaga, da tablete ostanejo suhe. Če ga ni ali če ob prvem odprtju platenke opazite, da je aluminijasto tesnilo pod zaporko odprto ali preluknjano, se posvetujte s farmacevtom, ki vam bo povedal, kaj morate storiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aumsega

- Učinkovina je aumolertinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje aumolertinibjev mesilat v količini, ki ustreza 55 mg aumolertiniba.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), laktoza, natrijev stearilfumarat (E 485), magnezijev stearat (E 572), polivinilalkohol (E 1203), titanov dioksid (E 171), makrogol 3350, smukec (E 553b) in rumeni železov oksid (E 172) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Aumsega in vsebina pakiranja

Okrogle, bikonveksne, rumene filmsko obložene tablete velikosti 7 mm z oznako „E1“ na eni strani in brez oznake na drugi.

Ena škatla vsebuje eno platenko s 60 filmsko obloženimi tabletami in sušilnim sredstvom. Sušilnega sredstva ne smete zaužiti. Prav tako ga ne smete odstraniti iz platenke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu> in na nemški spletni strani.