

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aumseqa 55 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder aumolertinibmesilat svarende til 55 mg aumolertinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15,3 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lysegul, 7 mm, rund tablet med øjeblikkelig udløsning, præget med "E1" på den ene side og glat på bagsiden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aumseqa som monoterapi er indiceret til:

- førstelinjebehandlingen af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), hvis tumorer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer (for biomarkørbaseret patientudvælgelse, se pkt. 4.2).
- behandlingen af voksne patienter med fremskreden EGFR T790M mutationspositiv NSCLC (for biomarkørbaseret patientudvælgelse, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Aumseqa skal påbegyndes af en læge med erfaring i at anvende lægemidler mod cancer.

Patientudvælgelse

EGFR-mutationsstatus i tumor- eller plasmaprøver bør vurderes med CE-mærket *in-vitro* diagnostik (IVD) med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, bør en alternativ valideret test anvendes (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis af Aumseqa er 110 mg (2 tabletter med 55 mg) én gang dagligt.

Dette lægemiddel skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemte dosis

Hvis en dosis Aumseqa glemmes, bør den tages samme dag, så snart patienten husker det. Hvis den næste planlagte dosis imidlertid skal tages inden for 12 timer, skal den glemte dosis springes over. Patienten må ikke tage 2 doser på samme tid som erstatning for den glemte dosis.

Forlængelse af QTc-intervallet

Der skal tages et elektrokardiogram (EKG) før påbegyndelse af behandlingen, mindst én gang i de første 3 uger af behandlingen og derefter periodisk efter klinisk indikation. Unormale QTc-intervaller skal behandles hurtigt (se tabel 1 og pkt. 4.4).

Hjertesvigt

For patienter med kendte kardiovaskulære risikofaktorer og tilstande, som kan påvirke den venstre ventrikels uddrivningsfraktion (*left ventricular ejection fraction*, LVEF), bør hjertefunktionen overvåges, med en LVEF-vurdering mindst før initiering og under behandlingen med Aumseqa (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere

Hvis samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (såsom grapefrugtjuice, clarithromycin, itraconazol eller lopinavir) ikke kan undgås, bør dosen af Aumseqa reduceres fra 110 mg til 55 mg (se pkt. 4.5).

Dosismodifikationer for bivirkninger

Det kan være nødvendigt med en doseringsafbrydelse og/eller dosisreduktion eller permanent seponering, afhængigt af individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Hvis en dosisreduktion er nødvendig, bør dosen reduceres fra 110 mg (2 tabletter) til 55 mg (1 tablet), der tages én gang dagligt.

Retningslinjer for dosismodifikation ved bivirkninger er angivet i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalede dosismodifikationer af Aumseqa på grund af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad	Dosismodifikation
Interstitiel lungesygdom	Alle grader	Seponer Aumseqa permanent.
Forlængelse af QTc-intervallet	Forlængelse af QTc-intervallet > 480 til ≤ 500 msek (grad 2)	Tilbagehold Aumseqa i op til 2 uger. Hvis QTc-intervallet ikke er vendt tilbage til ≤ 480 msek, skal Aumseqa permanent seponeres. Hvis QTc-intervallet bedres til ≤ 480 msek eller er inden for 30 msek fra <i>baseline</i> , skal behandlingen genoptages med 110 mg. Overvåg EKG'erne mindst ugentligt i 2 uger efter tilbagevenden til ≤ 480 msek. Overvåg og suppler elektrolytniveauer efter klinisk indikation. Gennemgå og juster samtidige lægemidler med kendte forlængende virkninger af QTc-intervallet (se pkt. 4.5).
	Forlængelse af QTc-intervallet > 500 msek eller	Tilbagehold Aumseqa i op til 2 uger.

	> 60 msek fra <i>baseline</i> (grad 3)	Hvis QTc-intervallet ikke er vendt tilbage til ≤ 480 msek eller inden for 30 msek af <i>baseline</i>, skal Aumseqa permanent seponeres. Hvis QTc-intervallet vender tilbage til ≤ 480 msek: • genoptag behandlingen med en 110 mg dosis ved første forekomst. • genoptag behandlingen med en 55 mg dosis ved anden forekomst eller første forekomst hos patienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4). Seponer Aumseqa permanent, hvis symptomer/tegn vender tilbage på noget tidspunkt ved den reducerede dosis (55 mg). Overvåg EKG'erne mindst ugentligt i 2 uger efter tilbagevenden af QTc-intervallet til ≤ 480 msek. Overvåg og suppler elektrolytniveauer efter klinisk indikation. Gennemgå og juster samtidige lægemidler med kendte forlængende virkninger af QTc-intervallet (se pkt. 4.5).
	Forlængelse forbundet med torsade de pointes, polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på andre alvorlige arytmier	Seponer Aumseqa permanent.
Hjertesvigt	Asymptomatisk, absolut fald i LVEF > 10 % fra <i>baseline</i> eller til under 50 %	Tilbagehold Aumseqa i op til 2 uger. Hvis LVEF vender tilbage til <i>baseline</i> eller ≥ 50 %: • genoptag behandlingen med en 110 mg dosis ved første forekomst. • genoptag behandlingen med en 55 mg dosis ved anden forekomst. Seponer Aumseqa permanent, hvis symptomer/tegn vender tilbage på noget tidspunkt ved den reducerede dosis (55 mg).
	Symptomatisk kongestiv hjertesvigt	Seponer Aumseqa permanent.
Forhøjet kreatinfosfokinase (CPK) i blodet/rabdomyolyse	Grad 3 med muskelsymptomer (f.eks. ømhed i musklerne, muskeltrækninger eller myalgi)	Tilbagehold Aumseqa i op til 2 uger. Hvis muskelsymptomerne forsvinder, og blodets CPK-forhøjelse er $\leq$ grad 3:

		• genoptag behandlingen med en 110 mg dosis ved første forekomst. • genoptag behandlingen med 55 mg ved anden forekomst. Sponer Aumseqa permanent, hvis symptomer/tegn vender tilbage på noget tidspunkt ved den reducerede dosis (55 mg). Hvis muskelsymptomerne ikke forsvinder, og CPK-forhøjelsen ikke forbedres til $\leq$ grad 2, skal Aumseqa permanent seponeres.
	Grad 4 med eller uden muskelsymptomer (f.eks. ømhed i musklerne, muskeltrækninger eller myalgi)	Tilbagehold Aumseqa i op til 2 uger. Hvis muskelsymptomerne forsvinder, og CPK-forhøjelsen i blodet er $\leq$ grad 3, skal behandlingen genoptages med en 55 mg dosis ved første forekomst. Sponer Aumseqa permanent, hvis symptomer/tegn vender tilbage på noget tidspunkt ved denne dosis. Hvis muskelsymptomerne ikke forsvinder, og CPK-forhøjelsen forbliver $\geq$ grad 3, skal Aumseqa permanent seponeres.
Andre bivirkninger	$\geq$ grad 3	Tilbagehold Aumseqa i op til 2 uger. Hvis bivirkningen vender tilbage til $\leq$ grad 2: • genoptag behandlingen med en 110 mg dosis ved første forekomst • genoptag behandlingen med en 55 mg dosis ved anden forekomst. Sponer Aumseqa permanent, hvis symptomer/tegn vender tilbage på noget tidspunkt ved den reducerede dosis (55 mg). Hvis bivirkningen ikke vender tilbage til $\leq$ grad 2, skal Aumseqa permanent seponeres.

Grad = Sværhedsgrad vurderet af *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* CPK = kreatinfosfokinase, EKG = elektrokardiogram, LVEF = venstre ventrikel udslagsfraktion, QTc = korrigeret QT

Specielle populationer

En dosismodifikation er ikke nødvendig på grund af patientens alder, legemsvægt, køn, etnicitet eller rygestatus (se pkt. 5.2).

Ældre

En dosismodifikation er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på kliniske studier er en dosismodifikation ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på kliniske studier og populationsfarmakokinetisk analyse er en dosismodifikation ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Aumolertinib er ikke blevet evalueret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CL_C] < 30 ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet. Det bør udvises forsigtighed ved brug af Aumseqa hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Aumseqas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

To tabletter på 55 mg skal sluges hele med vand uden at tygge eller knuse.

Aumseqa skal tages omtrent på samme tidspunkt hver dag. Det kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Medfødt langt QT-syndrom (se pkt. 4.4).

Pludselig hjertedød eller polymorf ventrikulær arytm i familieanamnesen (se pkt. 4.4).

QT/QTc-intervallet > 500 msek, uanset korrektionsmetoden (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af EGFR-mutationsstatus

Når der overvejes at bruge Aumseqa som behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, er det nødvendigt at bestemme mutationsstatus af EGFR. En valideret EGFR-mutationstest skal udføres ved brug af enten tumor-dna udvundet fra en vævsprøve eller tumor-dna i kredsløbet (ctDNA) bestemt fra en plasmaprøve.

En positiv bestemmelse af EGFR-mutationsstatus ved brug af enten en vævsbaseret eller plasmabaseret test indikerer egnethed til behandling med Aumseqa. Hvis der imidlertid anvendes en plasmabaseret ctDNA-test, og resultatet er negativt, anbefales det at følge op med en vævsbaseret test af tumoren, hvor det er muligt, da en plasmabaseret test kan give et falsk negativt resultat. Der bør kun anvendes tests med dokumenteret nytte til bestemmelse af EGFR-mutationsstatus.

Forlængelse af QTc-intervallet

Forlængelse af QTc-intervallet har fundet sted hos personer behandlet med Aumseqa (se pkt. 4.8). Et tilfælde af pludselig hjertedød blev rapporteret i kliniske studier med Aumseqa. Personer med klinisk vigtige hjerterabnormiteter med hensyn til rytme og ledning, målt ved hvile-EKG, blev udelukket fra de kliniske studier.

Patienterne skal informeres om risikoen for QT-forlængelse, tegn og symptomer herpå (palpitationer, svimmelhed, synkope eller endda hjertestop) og de skal anbefales straks at kontakte lægen, hvis disse opstår.

Der skal tages et EKG før påbegyndelse af behandlingen, mindst én gang i de første 3 uger af behandlingen og derefter periodisk efter klinisk indikation. Hjertefrekvenskorrigeret QT (QTc) skal være under 480 msek før påbegyndelse af behandlingen, og hvis QT er unormal bør behandlerne grundigt revurdere fordele/risici ved at påbegynde Aumseqa (se pkt. 4.3). Hvis forlængelsen af QTc-intervallet er fra 480 msek til 500 msek, bør behandlingen med Aumseqa kun påbegyndes i ekstraordinære tilfælde og ledsages af nøje overvågning.

Der anbefales behandlingsseponering og dosismodifikation hos patienter, der udvikler bekræftet forlængelse af QTc-intervallet > 480 msek (se pkt. 4.2). Patienter med forlængede QTc-intervaller, som udvikler symptomer eller tegn på svær arytmi, herunder, men ikke begrænset til, torsade de pointes og ventrikulær takykardi, skal seponere behandlingen med Aumseqa permanent og straks behandles i henhold til standardbehandling.

Samtidig administration af lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, kan øge risikoen for forlængelse af QTc-intervallet og bør undgås, når det er muligt, under behandling med Aumseqa. Patienter bør behandles med forsigtighed og nøje overvåges for forlængelse af QTc-intervallet, hvis brugen af et egnet alternativ ikke er muligt (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Patienter med kongestiv hjertesvigt, elektrolytabnormiteter eller som bruger lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), bør få taget regelmæssige elektrokardiogrammer (EKG'er) og elektrolytovervågning. Ved alvorlig opkastning og/eller diarré skal der foretages en vurdering af unormale serumelektrolytter, især hypokaliæmi/hypomagnesæmi, (se pkt. 4.2).

Hjertesvigt

Hjertesvigt, herunder livstruende eller dødelige hændelser, er ikke almindeligt forekommet hos personer behandlet med Aumseqa (se pkt. 4.8). Personerne skulle have LVEF > 40 % for at blive inkluderet i de kliniske studier.

For patienter med kendte kardiovaskulære risikofaktorer og tilstande, som kan påvirke LVEF, skal hjertefunktionen overvåges, med en LVEF-vurdering mindst før påbegyndelse af behandlingen og under behandlingen med Aumseqa, efter klinisk indikation. For patienter, der udvikler symptomatisk kongestiv hjertesvigt under behandlingen, skal hjerteovervågning, herunder LVEF-vurdering overvejes, og Aumseqa bør permanent seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Interstitiel lungesygdom (ILD)

ILD er rapporteret hos personer behandlet med Aumseqa (se pkt. 4.8). ILD kan være dødelig eller livstruende. Personer med ILD i deres medicinske anamnese, lægemiddelinduceret ILD, strålepneumonitis, der krævede steroidbehandling, eller nogen form for evidens for klinisk aktiv ILD, blev udelukket fra de kliniske studier. Patienter med akutte episoder og/eller forværringer af lungesymptomer (f.eks. åndenød, hoste eller feber) uden klar årsag bør undersøges for mulig ILD under behandlingen med Aumseqa. Behandlingen bør afbrydes, mens undersøgelsen af disse symptomer udføres. Hvis ILD bekræftes, skal Aumseqa permanent seponeres, og passende behandling for ILD iværksættes.

Venøse tromboemboliske hændelser

Tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose, lungeemboli og cerebralt infarkt, er rapporteret hos personer behandlet med Aumseqa, herunder hos personer, der får antitrombotiske midler (se pkt. 4.8). Hvis der opstår kliniske tegn og symptomer på tromboemboliske hændelser, eller

der er mistanke herom, bør patienterne evalueres hurtigt, efterfulgt af passende behandling. Aumseqa bør tilbageholdes, og patienten bør stabiliseres, før behandlingen genoptages.

Forhøjet kreatinfosforkinase (CPK) i blodet og risiko for rabdomyolyse

Der forekom forhøjet CPK i blodet i kliniske studier ved den anbefalede dosis (se pkt. 4.8). Selvom forhøjet CPK i blodet i de fleste tilfælde var asymptomatisk og ikke førte til seponeringer, forekom der også CPK-forhøjelser af grad 3 med muskelsymptomer og CPK-forhøjelser af grad 4 med eller uden muskelsymptomer, hvilket indikerer rabdomyolyse.

Der skal måles CPK i blodet før påbegyndelse af Aumseqa og periodisk under behandlingen efter klinisk indikation.

Patienterne skal rådes til at rapportere alle uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed, besvær med at bevæge arme eller ben, mørk tefarvet urin eller nedsat vandladning.

Administration af Aumseqa bør undgås sammen med lægemidler, der kan øge CPK i blodet, eller potente CYP3A4-hæmmere, da de kan øge risikoen for forhøjet CPK i blodet og/eller muskelsymptomer (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår rabdomyolyse bør Aumseqa tilbageholdes, og behandling mod rabdomyolyse bør påbegyndes efter klinisk indikation (se pkt. 4.2).

Administration sammen med CYP3A4-hæmmere

Administration af Aumseqa sammen med moderate eller potente CYP3A4-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (såsom grapefrugtjuice, clarithromycin, itraconazol eller lopinavir) ikke kan undgås, bør dosen af Aumseqa reduceres fra 110 mg til 55 mg (se pkt. 4.5).

Rutinemæssig overvågning

Nyrefunktion

Forhøjet CPK i blodet (se ovenfor) kan være forbundet med akut nedsat nyrefunktion. Nyrefunktionen skal overvåges før påbegyndelse af Aumseqa og periodisk under behandlingen efter klinisk indikation.

Leverfunktion

Der er blevet observeret unormale leverfunktionsprøver (herunder forhøjelser i alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubinniveauer i blodet) under behandlingen med aumolertinib, herunder sjældent rapporteret lægemiddelinduceret leverskade (*drug-induced liver injury*, DILI). Leverfunktionen skal overvåges før påbegyndelse af Aumseqa og periodisk under behandlingen efter klinisk indikation. Hyppigheden af overvågningen kan justeres i henhold til sværhedsgraden af den unormale leverfunktion eller symptomerne.

Lactose

Aumseqa indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder < 1 mmol (23 mg) natrium pr. daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktive stoffer, der kan forhøje plasmakoncentrationen af aumolertinib

Administration sammen med CYP3A4-hæmmere

Aumolertinib metaboliseres primært af CYP3A4-enzymet. I et lægemiddelinteraktionsstudie forhøjede administration af aumolertinib sammen med en potent CYP3A4-hæmmer (itraconazol) eksponeringen for aumolertinib signifikant (arealet under kurven [AUC] af plasmakoncentration som funktion af tid steg 3,7 gange). Administration af Aumseqa sammen med moderate (f.eks. verapamil, fluconazol) eller potente (f.eks. grapefrugtjuice, clarithromycin, itraconazol, lopinavir) CYP3A4-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, bør dosen af Aumseqa reduceres fra 110 mg til 55 mg (se pkt. 4.2).

Administration sammen med BCRP- og P-gp-hæmmere

Baseret på *in-vitro*-data er aumolertinib et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP). Administration af aumolertinib sammen med lægemidler, der hæmmer disse transporterproteiner skal undgås, da det kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer. Hvis administration sammen med sådanne hæmmere ikke kan undgås, anbefales klinisk overvågning.

Aktive stoffer, der kan reducere plasmakoncentrationen af aumolertinib

Administration sammen med CYP3A4-induktorer

I et lægemiddelinteraktionsstudie reducerede administration af aumolertinib sammen med en potent CYP3A4-induktor (rifampicin) eksponeringen for aumolertinib (AUC faldt med cirka 90 %). Administration af Aumseqa sammen med moderate (f.eks. bosentan, efavirenz) eller potente (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin natrium, prikbladet perikon) CYP3A4-induktorer anbefales ikke.

Potentiale for, at aumolertinib påvirker eksponeringen for andre lægemidler

CYP3A4-substrater

Aumolertinib reducerede eksponeringen af midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) med ca. 27 % i et klinisk studie. Aumolertinib anses derfor for at være en svag induktor af CYP3A og kan sænke koncentrationerne af lægemidler, der er CYP3A-substrater. Brug sammen med følsomme CYP3A-substrater, hvor små ændringer i eksponering kan føre til tab af virkning (f.eks. nogle hormonelle kontrazeptiva, visse onkologiske eller antiinfektiva) eller med CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, fentanyl) bør undgås. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, bør klinisk respons overvåges, og det bør overvejes at justere dosis af CYP3A-substratet i overensstemmelse med dets ordinationsinformation.

Interaktioner med lægemiddeltransportere

Baseret på *in-vitro*-studier er aumolertinib en hæmmer af P-glykoprotein (P-gp). I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie forhøjede aumolertinib den gennemsnitlige maksimale koncentration (C_{max}) ved *steady-state* og AUC af fexofenadin (følsomt P-gp-substrat) med henholdsvis 86 % og 67 %. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Aumseqa sammen med lægemidler, der er følsomme P-gp-substrater med et snævert terapeutisk tidsrum (f.eks. digoxin, dabigatran, colchicin), og disse patienter bør overvåges nøje for tegn på ændret tolerabilitet som følge af øget eksponering af de samtidige lægemidler, mens de får Aumseqa.

Baseret på et *in-vitro*-studie er aumolertinib en hæmmer af multiantimikrobielt ekstrusionsprotein (MATE)1 og organisk kationstranporter (OCT)1. Der er ikke udført kliniske studier for at undersøge interaktioner med MATE1- og OCT1-substrater. Derfor er den potentielle virkning *in-vivo* af samtidig hæmning af MATE1 eller OCT1 af Aumseqa ukendt. Forsigtighed anbefales, når aumolertinib administreres sammen med følsomme MATE1- eller OCT1-substrater med et snævert terapeutisk indeks.

Baseret på et *in-vitro*-studie er aumolertinib en hæmmer af BCRP. Der er ikke udført kliniske studier for at undersøge interaktioner med BCRP. Derfor bør administration af aumolertinib sammen med følsomme BCRP-substrater undgås. Hvis sådan en samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales nøje klinisk overvågning for øget eksponering eller øgede bivirkninger af BCRP-substratet.

Virkning af mavesyrereducerende aktive stoffer på aumolertinib

Der forventes ingen klinisk relevante ændringer i aumolertinib-eksponeringen med mavesyrereducerende midler såsom famotidin eller omeprazol. Aumseqa kan administreres sammen med mavesyrereducerende midler uden dosisjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får Aumseqa. Kvindelige patienter skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 4 uger efter afslutningen af behandlingen med Aumseqa.

Aumseqa kan nedsætte virkningen af hormonal kontraception (se pkt. 4.5). Patienterne skal rådes til at undgå samtidig anvendelse af hormonal kontraception af kombinationstypen (f.eks. p-piller, p-plaster, p-ring). Kvinder, der anvender hormonal kontraception, skal rådes til at benytte en alternativ kontraceptionsmetode (f.eks. spiral uden hormoner) eller yderligere ikke-hormonal kontraception (f.eks. kondomer) under samtidig anvendelse og i 4 uger efter seponering af Aumseqa.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af aumolertinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Mekanistisk set har alle EGFR-målrettede lægemidler potentiale til at forårsage fosterskade. Baseret på virkningsmekanismen og non-kliniske data bør Aumseqa ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om aumolertinib eller metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Aumseqa og i 4 uger efter afslutningen af behandlingen med Aumseqa.

Fertilitet

I dyreforsøg blev der observeret påvirkning på fertiliteten hos hunner (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data for virkningen af aumolertinib på human fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aumseqa påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret træthed og svimmelhed hos nogle patienter efter administration af Aumseqa. Patienter, der oplever disse symptomer, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse symptomer forsvinder.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos personer behandlet med Aumseqa var aspartataminotransferase (ASAT) forhøjet (40,4 %), hyponatriæmi (37,2 %), alaninaminotransferase (ALAT) forhøjet (33 %), CPK i blodet forhøjet (31,7 %), antallet af hvide blodlegemer (*white blood cells*, WBC) nedsat (30,6 %), antallet af trombocyter nedsat (29,4 %), øvre luftvejsinfektioner

(23,3 %) og udslæt (22,8 %). Den hyppigst rapporterede grad ≥ 3 bivirkning var CPK i blodet forhøjet (7,5 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var venøs tromboembolisme (4,2 %), nedre luftvejs- og lungeinfektioner (2,8 %) og urinvejsinfektion (1,1 %).

Behandlingsseponering som følge af bivirkninger forekom hos 2,2 % af personerne. Den mest almindelige bivirkning, der førte til seponering af behandlingen, var ILD, som forekom hos 0,4 % af personerne.

Behandlingsseponering og dosisreduktion som følge af bivirkninger forekom hos henholdsvis 12,1 % og 3,1 % af personerne. Den mest almindelige bivirkning, der førte til seponering eller dosisreduktion, var CPK i blodet forhøjet (forekommer hos henholdsvis 6,1 % og 2,0 % af personerne). Dosisafbrydelse som følge af ALAT forhøjet forekom hos 1,8 % af personerne.

Tabel over bivirkninger

De data, der beskrives i dette punkt, afspejler eksponering for Aumseqa hos personer med EGFR-mutationspositiv NSCLC. 545 personer fik Aumseqa ved den anbefalede dosis på 110 mg én gang dagligt i 2 pivotale multicenterstudier: 1 fase III-studie i førstelinjeregime (HS-10296-03-01, AENEAS) og 1 fase I/II-studie hos forbehandlede personer (HS-10296-12-01, APOLLO) (se pkt. 5.1). Rapporterede bivirkninger vises i tabel 2 og er opstillet efter systemorganklasse, MedDRA-terminologi og hyppighed, hvor de hyppigste reaktioner anføres først.

Følgende definitioner gælder for den hyppighedsterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger anføres først.

Tabel 2. Bivirkninger rapporteret hos personer behandlet med Aumseqa

Systemorganklasse	MedDRA foretrukken terminologi	Bivirkninger	
		Hyppighed af alle grader	Hyppighed af grad ≥ 3
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner ^a	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Urinvejsinfektioner ^b	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Nedre luftvejsinfektion og lungeinfektion ^c	Almindelig	Almindelig
	Konjunktivitis ^d	Almindelig	-
Blod og lymfesystem	Anæmi	Meget almindelig	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig	-
Metabolisme og ernæring	Hyponatriæmi ^{*e}	Meget almindelig	Almindelig
	Hypokaliæmi ^{*f}	Meget almindelig	Almindelig
	Nedsat appetit	Almindelig	Ikke almindelig
	Hyperurikæmi	Almindelig	-
Øjne	Øjentørhed ^g	Almindelig	-
	Sløret syn ^h	Almindelig	-
	Okulært ubehag ⁱ	Ikke almindelig	-
	Okulær hyperæmi ^j	Ikke almindelig	-
	Unormal fornemmelse i øjet ^k	Ikke almindelig	-
	Korneaforandringer ^l	Ikke almindelig	-
	Ødem af øjenlåg ^m	Ikke almindelig	-

Systemorganklasse	MedDRA foretrukken terminologi	Bivirkninger	
		Hyppighed af alle grader	Hyppighed af grad ≥ 3
Hjerte	Hjertesvigt ⁿ	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^o	Almindelig	Almindelig
	Venøs tromboembolisme ^p	Almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste ^q	Meget almindelig	-
	Interstitiel lungesygdom ^r	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Mundsår ^s	Meget almindelig	-
	Opkastning	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ^t	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Pruritus	Meget almindelig	-
	Paronykion	Almindelig	-
	Tør hud	Almindelig	-
	Dermatitis ^u	Almindelig	-
	Erytem ^v	Ikke almindelig	-
	Palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom	Ikke almindelig	-
	Follikulitis	Ikke almindelig	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	Forhøjet kreatininfosfokinase i blodet	Meget almindelig	Almindelig
	Rabdomyolyse	Almindelig	Almindelig
	Smerter i ekstremiteter	Almindelig	Ikke almindelig
	Myalgi	Almindelig	-
	Muskelsvaghed	Almindelig	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Forhøjet kreatinin i blodet [*]	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Proteinuri	Almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser	Aspartataminotransferase (ASAT) forhøjet [*]	Meget almindelig	Almindelig
	Antal hvide blodlegemer (WBC) nedsat ^{*w}	Meget almindelig	Almindelig
	Alaninaminotransferase (ALAT) forhøjet [*]	Meget almindelig	Almindelig
	Nedsat trombocytal ^{*x}	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet bilirubin i blodet ^{*y}	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Forlænget QT-interval på elektrokardiogram	Almindelig	Ikke almindelig
	Forhøjet lactatdehydrogenase i blodet	Almindelig	-
	Forhøjet gammaglutamyltransferase	Almindelig	Ikke almindelig
	Nedsat lymfocytal	Almindelig	Almindelig

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

Sværhedsgraden af bivirkninger blev vurderet baseret på CTCAE der definerer grad 1 = let, grad 2 = moderat, grad 3 = svær, grad 4 = livstruende og grad 5 = død.

^a Inkluderer: akut sinuitis, laryngofaryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinuitis, tonsillitis og øvre luftvejsinfektion.

^b Inkluderer: cystitis, akut pyelonefritis, uretritis og urinvejsinfektion.

^c Inkluderer: atypisk pneumoni, bronkitis, pneumoni og purulent sputum.

^d Inkluderer: konjunktivitis og allergisk konjunktivitis.

^e Inkluderer: nedsat natrium i blodet, hyponatriæmi*.

^f Inkluderer: nedsat kalium i blodet, hypokaliæmi*.

^g Inkluderer: tørre øjne og xerofthalmi.

^h Inkluderer: synsnedsettelse og sløret syn.

ⁱ Inkluderer: øjensmerter og okulært ubehag.

^j Inkluderer: okulær hyperæmi, konjunktival blødning og øjenblødning.

^k Inkluderer: unormal fornemmelse i øjet og fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene.

^l Inkluderer: korneal eksfoliering og korneal opacitet.

^m Inkluderer: ødem af øjenlåg og hævelse af øjenlåg.

ⁿ Inkluderer: hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, nedsat uddrivningsfraktion og lungeødem.

^o Inkluderer: forhøjet blodtryk, hypertension.

^p Inkluderer: dyb venetrombose, lungeemboli, venetrombose i ekstremitet, cerebral infarkt og cerebral trombose.

^q Inkluderer: hoste, produktiv hoste og hostesyndrom i øvre luftveje.

^r Inkluderer: bronkiolitis, interstitiel lungesygdom og pneumonitis.

^s Inkluderer: aftøst sår, mundtørhed, glossodyn, mundsår, orale smerter, stomatitis og sår på tungen.

^t Inkluderer: lægemiddeleruption, papel, makula, udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt og urticaria.

^u Inkluderer: dermatitis og dermatitis akneiform.

^v Inkluderer: erytem og erythema nodosum.

^w Inkluderer: neutropeni, nedsat neutrofilantal og nedsat antal hvide blodlegemer*.

^x Inkluderer: nedsat trombocytantal* og trombocytopeni.

^y Inkluderer: forhøjet bilirubin i blodet og hyperbilirubinæmi.

* Repræsenterer forekomsten af laboratoriefund, ikke forekomsten af uønskede hændelser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Interstitiel lungesygdom (ILD)

I kliniske studier (N = 545) blev ILD rapporteret hos 16 personer (2,9 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Ét dødeligt tilfælde af ILD blev rapporteret. Mediantiden til debut af ILD var 124 dage (interval: 2 dage – 932 dage). Mediantiden til at ILD gik væk var 41 dage (interval: 14 dage – 702 dage). For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Hjertesvigt

I kliniske studier (N = 545) blev hjertesvigt rapporteret hos 4 personer (0,7 %). To personer (0,4 %) rapporterede hjertesvigt af grad ≥ 3 . Mediantiden til debut af enhver grad af hjertesvigt var 249 dage (interval: 84 dage – 381 dage), og mediantiden til at hjertesvigt gik væk var 35 dage (interval: 22 dage – 160 dage). En person med hjertesvigt døde af lungeødem og øvre mave-tarm-blødning. Fire personer (0,7 %) havde et fald i LVEF på ≥ 10 % til en absolut værdi < 50 %. Nitten personer (3,5 %) havde et fald i LVEF på ≥ 15 %, men den absolutte LVEF forblev ≥ 50 % hos disse personer. For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

QTc-forlængelse

I kliniske studier (N = 545) blev QT-forlængelse rapporteret hos 51 personer (9,4 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 4 personer (0,7 %) var hændelserne grad ≥ 3 . Mediantiden til debut af enhver grad af QT-forlængelse var 22 dage (interval: 1 dag – 839 dage), og mediantiden til at QT-forlængelsen gik væk var 100 dage (1 dag – 1.068 dage). Syv personer (1,3 %) havde symptomatiske hændelser, hvoraf 4 (0,7 %) var grad ≥ 3 . De rapporterede symptomatiske hændelser var hjertestop, kardiorespiratorisk stop, pludselig hjertedød, synkope (n = 2) og ventrikulær arytmi (n = 2). Mediantiden til debut af synkope og ventrikulær arytmi var henholdsvis 204 dage og 252 dage. To personer med QT-forlængelse døde: 1 af pludselig hjertedød og 1 af kardiorespiratorisk stop. 5 personer (0,9 %) havde et maksimalt absolut QTcF-interval > 500 msek, og 23 personer (4,2 %) havde en maksimal ændring i QTcF fra *baseline* > 60 msek. For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Diarré

I kliniske studier (N = 545) blev diarré rapporteret hos 72 personer (13,2 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 4 personer (0,7 %) var hændelserne grad ≥ 3 . Mediantiden til debut af enhver grad af diarré var 27 dage (interval: 1 dag – 1.046 dage), og mediantiden til at diarré gik væk var 13 dage (1 dag – 846 dage). Tre personer (0,6 %) oplevede SAE med diarré. 1 person rapporterede kaliumubalance. Seks personer rapporterede hypokaliæmi af grad 3. For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2.

Forhøjet kreatinfosforkinase (CPK) i blodet og rabdomyolyse

I kliniske studier (N = 545) blev forhøjet CPK i blodet rapporteret hos 173 personer (31,7 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 41 personer (7,5 %) var hændelserne grad ≥ 3 . Mediantiden til debut af enhver grad af forhøjet CPK i blodet var 64 dage (interval: 1 dag – 926 dage), og mediantiden til at CPK ikke længere var forhøjet var 215 dage (4 dage – 1.156 dage). Forhøjet CPK i blodet førte til seponering af behandlingen hos 1 person (0,2 %). Hændelser med forhøjet CPK i blodet blev betragtet som rabdomyolyse, hvis de var grad 3 med muskelrelaterede symptomer, eller grad 4 med eller uden muskelrelaterede symptomer. I alt blev 14 personer (2,6 %) behandlet med Aumseqa 110 mg anset for at have oplevet rabdomyolyse. For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Leverdysfunktion

I kliniske studier (N = 545) blev leverdysfunktion rapporteret hos 204 personer (37,4 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 20 (3,7 %) af disse personer var hændelserne grad ≥ 3 . Mediantiden til debut af enhver grad af leverdysfunktion var 44 dage (interval: 1 dag – 841 dage), og mediantiden til at leverdysfunktionen gik væk var 62 dage (2 dage – 1.036 dage). Forhøjet ASAT og ALAT blev rapporteret hos henholdsvis 118 (21,7%) og 110 (20,2%) personer. Tretten personer (2,4 %) rapporterede forhøjet ASAT af grad ≥ 3 , og 5 personer (0,9 %) rapporterede forhøjet ALAT af grad ≥ 3 . En person (0,2 %) rapporterede lægemiddelinduceret leverskade af grad ≥ 3 med en tid til debut på 8 dage og en tid til at leverskaden gik væk på 6 dage. For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Venøs tromboembolisme (VTE)

I kliniske studier (N = 545) blev VTE (herunder dyb venetrombose, lungeemboli og venetrombose i ekstremitet) rapporteret hos 39 personer (7,2 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 17 personer (3,1 %) var hændelserne grad ≥ 3 . Mediantiden til debut af enhver grad af VTE var 229 dage (interval: 8 dage – 1.087 dage), og mediantiden til at VTE gik væk var 142 dage (7 dage – 830 dage). Lungeemboli blev rapporteret af 21 personer (3,9 %), hvoraf 15 (2,8 %) af hændelserne var grad ≥ 3 . Venetrombose i ekstremitet blev rapporteret af 16 personer (2,9 %), hvoraf 2 (0,4 %) af hændelserne var grad ≥ 3 . Dyb venetrombose blev rapporteret af 9 personer (1,7 %), hvoraf 1 (0,2 %) af hændelserne var grad ≥ 3 . Derudover blev cerebralt infarkt og cerebral trombose rapporteret henholdsvis hos 4 (0,7 %) og 1 (0,2 %) person, hvor 3 (0,6 %) af hændelserne var grad ≥ 3 . For specifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaringen med utilsigtet overdosering med Aumseqa hos mennesker er begrænset. Den højeste undersøgte dosis var 260 mg én gang dagligt. Den potentielle toksicitet af Aumseqa ved doser på 260 mg og derover er ukendt. De observerede bivirkninger ved en dosis på 260 mg var primært kvalme og anæmi.

Der er ingen specifik behandling for en overdosering af Aumseqa. I tilfælde af overdosering eller mistanke om overdosering bør patienten overvåges nøje, behandling med Aumseqa skal tilbageholdes, og symptomatisk behandling skal gives efter klinisk behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EB11.

Virkningsmekanisme

Aumolertinib er en irreversibel, småmolekylær tyrosinkinasehæmmer (TKI) af EGFR med hæmmende aktivitet mod henholdsvis EGFR TKI-sensibiliserende mutationer (EGFR exon 19 [Ex19Del]-deletion og EGFR L858R) og EGFR TKI-resistensmutation (EGFR T790M). Den vigtigste aktive metabolit for aumolertinib, HAS-719, viste en aktivitetsprofil, som svarede til aumolertinib.

Farmakodynamisk virkning

Antiproliferationsaktivitet

In-vitro-studier viste, at aumolertinib var en potent hæmmer af proliferationen af EGFR T790M-mutante cancercellelinjer, herunder NCIH1975 (T790M/L858R) og PC9GR (T790M/Del19), med IC50'er på henholdsvis 3,3 nM og 2,7 nM. Aumolertinib var også en potent hæmmer af proliferationen af EGFR-aktiverende mutante cancercellelinjer, herunder HCC827 (EGFR Del19) og PC9 (EGFR Del19), med IC50'er på henholdsvis 3,3 nM og 4,1 nM. Aumolertinib hæmmede kun svagt proliferationen af EGFR vildtype-cancercellelinjen A431, med en IC50 på 596,6 nM.

In-vivo førte aumolertinib til tumorsvind i EGFR T790M/L858R og EGFR-aktiverende mutante xenograft-modeller hos mus. Til sammenligning viste aumolertinib minimal tumorvæksthæmning i A431 xenograft-modellen med WT EGFR.

Virkninger på QTc-intervallets varighed

Potentialet for forlængelse af QTc-intervallet for Aumsega blev vurderet hos 49 personer, der fik Aumsega. Der blev taget EKG'er i serie ved *baseline* og efter en enkelt dosis og ved *steady-state* for at evaluere virkningen af Aumsega på QTc-intervallerne. En QT-analyse som funktion af koncentration forudsagde en QTc-intervalforlængelse ved 110 mg på 9,06 msek med en øvre grænse på 11,01 msek (90 % konfidensinterval [CI]).

Klinisk virkning og sikkerhed

Tidligere ubehandlede personer med EGFR-mutationspositiv lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC i fase III-studiet (HS-10296-03-01, AENEAS)

Aumseqas virkning og sikkerhed til behandling af personer med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, der rummer EGFR TKI-sensibiliserende mutationer, og som ikke havde fået nogen systemisk behandling, blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie (AENEAS) i Kina. Tumorvævsprøver eller blodprøver¹ skulle have en af de to almindelige EGFR-mutationer, der vides at være forbundet med EGFR TKI-følsomhed (Ex19Del og/eller L858R).

I alt blev 429 personer randomiseret i forholdet 1:1 til at få Aumsega (110 mg én gang dagligt, n = 214) eller gefitinib (250 mg én gang dagligt, n = 215). Hver behandlingscyklus varede 21 dage uden pause mellem cyklusserne (dvs. kontinuerlig dosering). Randomiseringen blev stratificeret af EGFR-mutationer (Ex19Del eller L858R) og tilstedeværelsen af hjernemetastase (ja eller nej) ved *baseline*. Personerne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, uacceptabel risiko for patientens helbred eller frivillig tilbagetrækning. For patienter, der fik gefitinib, var overkrydsning efter progression til åben behandling med Aumsega tilladt, forudsat at tumorprøver testede positive for T790M-mutationen.

¹ Cobas® EGFR-mutationstest v2 blev brugt til at identificere mutationer i exon 18, 19, 20 og 21 af *EGFR*-genet i vævs- og plasmaprøver. Realtids-polymerasekædereaktion (PCR)-testen bruges som ledsagende diagnostik for at hjælpe med udvælgelsen af NSCLC-personer til behandling med EGFR-tyrosinkinasehæmmere.

Det primære virkningsendepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) efter investigatorens vurdering. De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (*duration of response*, DoR).

Demografiske karakteristika og sygdomskaracteristika ved *baseline* i AENEAS-studiet for den samlede population var: medianalder (59,3 år), ≥ 65 år (31,5 %), kvinder (62,7 %), rygere (aldrig) (69,9 %), asiater (100 %), tumorstadiet IIIB (6,8 %), tumorstadiet IV (93,2 %), tumortype: adenokarcinom (98,1 %), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) præstationsstatus (PS) 1 (74,8 %) CNS-metastase (26,8 %). Af de inkluderede patienter havde 65,5 % Ex19DEL-mutation, og 34,5 % havde L858R-mutation. Samlet var demografien og sygdomskaracteristika afbalanceret mellem behandlingsgrupperne.

I den primære analyse (dataafskæring [*data cut-off*, DCO] 15. januar 2021) viste Aumsega en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld forbedring efter investigatorens vurdering i PFS sammenlignet med gefitinib ved den primære analyse (median henholdsvis 19,1 måneder og 9,7 måneder, *hazard ratio* (HR) = 0,46; 95 % CI: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). På tidspunktet for den primære analyse var den mediane opfølgningstid 20,5 måneder i Aumsega-gruppen og 20,7 måneder i gefitinibgruppen.

Der blev udført en opdateret analyse med DCO-dato den 6. august 2021, og den var i overensstemmelse med den primære analyse. Den mediane opfølgningstid var 26,2 måneder i aumolertinibgruppen og 26,3 måneder i gefitinibgruppen.

Tabel 3 viser opdaterede data for investigatorvurderet PFS, ORR og DoR.

Tabel 3. Virkningsresultater fra AENEAS-studiet ifølge investigatorens vurdering

Virkningsparameter	Aumsega	Gefitinib
Progressionsfri overlevelse		
Antal personer med hændelser (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Median PFS i måneder (95 % CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95 % CI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektiv responsrate [‡]		
ORR,% (95 % CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Fuldstændigt respons (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Delvist respons (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Varighed af respons [‡]		
Median DoR i måneder (95 % CI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

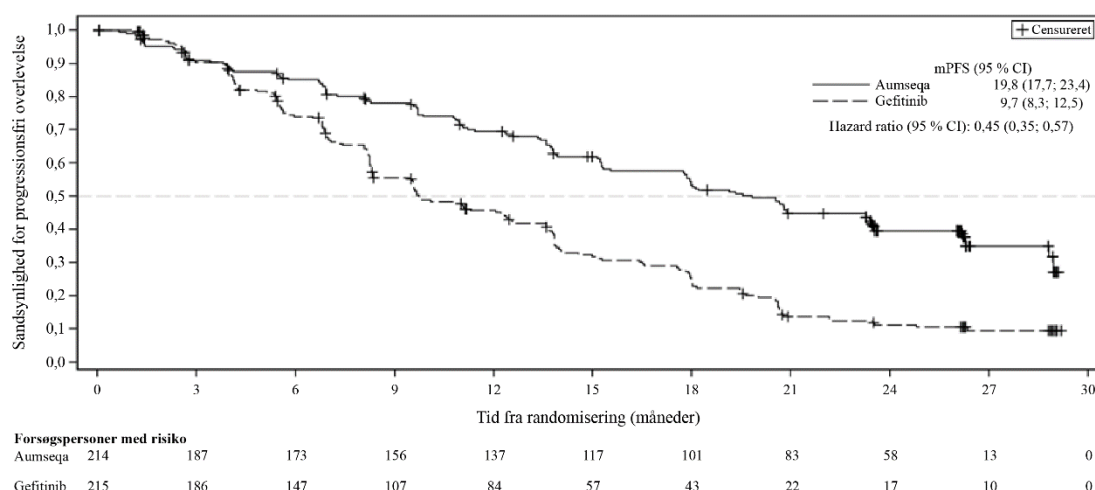
Bemærk: [1] Stratificeret cox-proportional *hazards* model.

CI: konfidensinterval, HR: *hazard ratio*, NA: ikke relevant/tilgængelig

[‡] Data for ORR og DOR baseret på ubekræftet respons.

Figur 1 viser et Kaplan-Meier-plot af investigatorvurderet PFS i AENEAS-studiet.

Figur 1. Kaplan-Meier-estimer af investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i AENEAS-studiet*§



* Fuldstændigt analysesæt (FAS)

§. Dataafskæring (data cut-off, DCO): 06. august 2021

I en efterfølgende analyse med DCO-dato den 30. september 2022 var i alt 109 personer (50,9 %) i behandlingsarmen med aumolertinib og 126 personer (58,6 %) i behandlingsarmen med gefitinib afgået ved døden. Median OS pr. den opdaterede DCO-dato var 39,16 måneder i aumolertinibarmen og 31,15 måneder i gefitinib-armen.

CNS-analyse (posthoc)

Ud af 429 personer havde 106 personer (51 i armene med Aumsega og 55 i armene med gefitinib) hjernemetastase ved *baseline*, identificeret og bekræftet af IRC. I denne gruppe af personer, efter udelukkelse af 7 personer, der fik RT inden for 3 måneder før studiebehandlingen blev påbegyndt, var ORR 60,4 % (95 % CI: 45,3; 74,2) for Aumsega vs. 47,1 % (95 % CI: 32,9; 61,5) for gefitinib.

Tidligere behandlede personer med EGFR-mutationspositiv lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC i fase I/II-studiet HS-10296-12-01 (APOLLO)

The HS-10296-12-01 (APOLLO)-studiet, et åbent del 3-studie (dosisforlængende) med én arm, vurderede Aumseqas sikkerhed og virkning ved den anbefalede dosis på 110 mg én gang dagligt hos personer positive for T790M-mutationen. Personerne skulle være positive for T790M-mutationen ved central laboratorietest² med en biopsiprøve taget efter sygdomsprogression efter den seneste EGFR TKI-behandling. Det primære endepunkt for virkning var ORR vurderet af IRC.

Personer (n = 244) i alderen 27 til 87 år (median 61,0 år med 37,3 % af personerne ≥ 65 år) fik Aumsega én gang dagligt. Ud af disse var 142 (58,2 %) kvinder og 102 (41,8 %) mænd. 178 (73,0 %) havde aldrig røget, 4 var aktive rygere (1,6 %), og 62 (25,4 %) var holdt op med at ryge. Alle personernes tumorer havde T790M-mutationen, inklusive de 155 personer (63,5 %) med en exon 19-deletion, 85 personer (34,8 %) med en L858R-mutation og 4 personer (1,6 %) med andre EGFR-mutationer. Femogfirs personer (34,8 %) havde en ECOG PS-score på 0, og 159 (65,2 %) havde en score på 1. Halvfems personer (36,9 %) havde hjernemetastaser.

Den ORR, der blev vurderet af IRC, var 65,6 % (95 % CI: 59,2; 71,5) for den primære analyse. Med yderligere 31 måneders langtidsopfølgning efter den primære analyse var ORR vurderet af IRC 68,9 % (95 % CI: 62,6; 74,6). Langtidsanalyser rapporterede en median DoR på 15,1 måneder (95 % CI: 12,9; 16,6) i henhold til IRC.

² Cobas® EGFR-mutationstest v2 blev brugt til at identificere mutationer i exoner 18, 19, 20 og 21 af *EGFR*-genet i vævs- og plasmaprøver. Realtids-polymerasekædereaktion (PCR)-testen bruges som ledsagende diagnostik for at hjælpe med udvælgelsen af NSCLC-personer til behandling med EGFR-tyrosinkinasehæmmere.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Aumseqa i alle undergrupper af den pædiatriske population hos patienter med lungecancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration blev aumolertinib hurtigt absorberet, og den mediane maksimale plasmakonzentration var 4 til 6 timer efter en enkelt dosis eller flere doser. Efter flere doser blev den mediane maksimale plasmakonzentration af aumolertinibs primære aktive metabolit, HAS-719, observeret 4 til 6 timer efter dosering. Aumolertinib- og HAS-719 eksponeringer (AUC) og $C_{\max}$ steg i en smule mindre end proportionalt i dosisintervallet fra 55 til 220 mg. *Steady-state*-koncentrationer af aumolertinib blev opnået på 8 dage med cirka 1,8 gange akkumulation i AUC efter administration én gang dagligt. *Steady-state*-koncentrationer af HAS-719 blev opnået på 15 dage med cirka 4,6 gange akkumulation i AUC efter dosering af aumolertinib én gang dagligt.

Farmakokinetiske parametre efter flere doser af aumolertinib og HAS-719 er angivet i tabel 5.

Tabel 5. Farmakokinetiske parametre efter flere doser af aumolertinib og HAS-719 efter oral administration af aumolertinib 110 mg hos voksne med NSCLC

Parameter*	Aumolertinib Gennemsnit (% CV) (N = 237)	HAS-719 Gennemsnit (% CV) (N = 237)
$C_{\max}$ (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC _{tau} (ng×t/ml)	6602 (53)	2468 (36)
$C_{\min}$ (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

* Baseret på non-kompartmental analyse fra del 3, dosisforlængelsesdelen, af fase I/II-studiet

AUC_{tau} = areal under plasmakonzentration-tidskurven fra tid nul til slutningen af doseringsintervallet, $C_{\max}$ = maksimal koncentration, $C_{\min}$ = laveste koncentration, CV = variationskoefficient

Virkning af mad

Baseret på et klinisk farmakokinetikstudie ændrer fødevarer ikke aumolertinibs biotilgængelighed i en klinisk betydelig grad (AUC steg med 20 % [90 % CI: 10; 30] uden ændring i $C_{\max}$).

Fordeling

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var det tilsyneladende volumen af aumolertinib-fordelingen hos personer med NSCLC ved *steady-state* 875 l. *In-vitro*-plasma-proteinbinding af aumolertinib og HAS-719 er høj ($\geq 99,5$ %). Det blev vist at aumolertinib binder både albumin og α -syre glykoprotein uden koncentrationsafhængighed ved klinisk relevante koncentrationer *in-vitro*. Blod/plasma-forholdet for aumolertinib hos mennesker var < 1 , hvilket indikerer begrænset fordeling i røde blodlegemer.

Biotransformation

Aumolertinib metaboliseres primært af cytokrom P450-isozym CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP3A5, CYP1A2 og CYP2A6. HAS-719 er en aktiv, primær metabolit i kredsløbet, der dannes via N-demetylering.

Elimination

Efter en enkelt oral administration af en dosis aumolertinib på 110 mg til mennesker blev cirka 85 % af den administrerede dosis elimineret i fæces som aumolertinib og dets metabolitter, mens cirka 5 % af dosis blev elimineret i urinen. Den mediane terminale halveringstid for aumolertinib og HAS-719 var ca. henholdsvis 31 og 55 timer.

Andre oplysninger om lægemiddelinteraktioner (*drug-drug interactions*, DDI)

Interaktioner med transportproteiner

In-vitro-studier har vist, at aumolertinib ikke er et substrat af OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 og MATE2K.

Baseret på *in-vitro*-studier hæmmede aumolertinib ikke OATP1B3, OAT3, MATE2-K eller galdesalt-eksportpumpen (*bile salt export pump*, BSEP). Aumolertinib er en svag hæmmer af organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, organisk aniontransporter (OAT)1 og OCT2 *in-vitro*. Når C_{max} for aumolertinib overvejes efter en dosis på 110 mg én gang dagligt, forventes lægemiddelinteraktioner mellem aumolertinib og OATP1B1-, OAT1- og OCT2-substrater ikke at være klinisk relevante.

Baseret på *in-vitro*-studier er aumolertinib et substrat for P-gp og brystcancerresistensprotein (BCRP).

Baseret på *in-vitro*-studier er aumolertinib en hæmmer af BCRP, men lægemiddelinteraktioner mellem aumolertinib- og BCRP-substrater forventes ikke at være klinisk relevante baseret på en fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) analyse.

Interaktioner med lægemiddelmetaboliserende enzymer

Baseret på *in-vitro*-studier hæmmede aumolertinib ikke de primære humane cytokrom P450-enzym (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 [2 substrater]).

In-vitro inducerede aumolertinib CYP1A2-ekspression, men denne virkning forventes ikke at være klinisk relevant. *In-vitro* inducerede aumolertinib CYP3A4-ekspression og var en tidsafhængig hæmmer af CYP3A. Aumolertinib reducerede eksponeringen af midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) med cirka 27 % i et klinisk studie og anses derfor for at være en svag inducer af CYP3A (se pkt. 4.5).

Aumolertinib viste sig at være en hæmmer af UGT1A1 og UGT2B7 *in-vitro*. I betragtning af C_{max} -koncentrationer ved *steady-state* efter en daglig dosis på 110 mg, er det ikke sandsynligt, at dette er klinisk relevant. Tarminteraktioner kan dog ikke udelukkes, men den kliniske virkning er ukendt.

Speciel population

Alder, køn, legemsvægt og etnicitet

I en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke identificeret klinisk signifikante forhold mellem *steady-state* eksponering (AUC_{ss}) og patientens alder (interval: 27 til 89 år), køn (60 % kvinder), etnicitet og legemsvægt (interval: 37 til 106 kg).

Størstedelen af raske frivillige og personer i studierne indtil nu har haft en Han-kinesisk etnisk baggrund. Data fra et enkelt-dosis farmakokinetisk 'bridging' studie hos raske frivillige viste dog ingen klinisk betydelige forskelle i aumolertinibs farmakokinetik mellem kinesiske og ikke-kinesiske personer (herunder kaukasiske, sorte/afroamerikanske og latinamerikanske personer). Et yderligere *steady-state* farmakokinetisk studie hos europæiske personer med NSCLC fandt ingen klinisk betydelige farmakokinetiske forskelle mellem aumolertinib og dets metabolit HAS-719 mellem kinesiske og ikke-kinesiske (kaukasiske) personer.

Nedsat leverfunktion

Levermetabolisme er den vigtigste måde til clearance af aumolertinib, og CYP3A4 er det vigtigste enzym, der katalyserer biotransformationen af aumolertinib. I kliniske studier blev C_{max} og AUC

reduceret med op til hhv. 54 % og 31 % hos personer med moderat nedsat leverfunktion, og med ca. 64 % og 50 % hos personer med svært nedsat leverfunktion, sammenlignet med raske kontrolpersoner. Der blev imidlertid ikke observeret klinisk relevante ændringer i eksponeringen af ubundet aumolertinib hos personer med let (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke identificeret nogen virkning på leverfunktionen (målt ved markører for leverfunktion ASAT, ALAT, albumin, totalt bilirubin og af *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* [NCIODWG] kategori nedsat leverfunktion) ved eksponering for aumolertinib.

Nedsat nyrefunktion

Data fra kliniske studier viser, at nyreclearance af aumolertinib er ubetydelig. Derfor forventes det ikke, at aumolertinibs farmakokinetik vil blive ændret af nedsat nyrefunktion.

I en populationsfarmakokinetisk analyse var eksponeringerne for aumolertinib og HAS-719 tilsvarende hos personer med let nedsat nyrefunktion ($60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$), personer med moderat nedsat nyrefunktion ($30 \leq \text{CLcr} \leq 60 \text{ ml/min}$) og patienter med normal nyrefunktion ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$). Aumolertinib er ikke blevet evalueret hos personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) eller med nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De vigtigste fund, der blev observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og/eller hunde omfattede virkninger på huden, mave-tarm-kanalen, munden, øjnene, brystkirtel, lever og lungerne hos hanner, hvilket var i overensstemmelse med farmakologien af EGFR-hæmning. De observerede fund gav ingen sikkerhedsmarginer i forhold til klinisk relevant eksponering. Målorgantoksiciteter ved tolererede doser gik generelt enten fuldstændigt eller delvist væk under eller ved slutningen af rekonvalescensfasen af den kroniske toksicitet.

Non-kliniske data indikerer, at aumolertinib og dets metabolit (HAS-719) hæmmer h-ERG-kanalen, og QTc-forlængende virkninger kan ikke udelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med aumolertinib. Resultaterne fra *in-vitro*-studier viste, at aumolertinib ikke forventes at være fototoksisk.

Reproduktionstoksicitet

I et fertilitetsstudie med rotter, hvor dosering blev påbegyndt før implantation, blev der observeret fald i gennemsnittet af corpora lutea, implantationssteder og levende fostre ved 100 mg/kg samt en stigning i postimplantationstab. Der blev ikke observeret nogen behandlingsrelaterede ændringer på sædparametrene. Når man også tager nogle publicerede data i betragtning, der rapporterer subfertilitet hos mus uden EGFR-ekspression, kan fertiliteten hos kvinder blive forringet ved behandling med aumolertinib. Eksponeringsniveauerne ved en dosis på 30 mg/kg, som er vist ikke at påvirke fertiliteten hos rotter, er sammenlignelige med dem, der opnås hos patienter ved den maksimalt anbefalede dosis.

I et embryoføtal udviklingsstudie hos rotter var der ingen aumolertinib-relaterede virkninger på embryoføtal udvikling ved doser op til 100 mg/kg (svarende til 3,4 gange den kliniske eksponering ved den maksimalt anbefalede humane dosis).

I et embryoføtal udviklingsstudie hos kaniner fik dyrene doser fra 5 til 30 mg/kg/dag, hvilket svarede til eksponeringsniveauer under (0,1 til 0,6 gange) dem, der blev opnået hos patienter ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev observeret toksicitet hos moderdyret på alle dosisniveauer. Især blev dødsfald hos moderdyret og spontan abort observeret ved $\geq 15 \text{ mg/kg}$, og for tidlig fødsel fandt sted ved 30 mg/kg. Fosterdødelighed blev observeret på alle dosisniveauer, med et fald i antallet af levende fostre ved 30 mg/kg. Undersøgelse af fostre viste behandlingsrelaterede virkninger på

udviklingen af fosterets brystben (nedsat ossifikationshastighed ved alle doser og reduceret antal sternebrae ved ≥ 15 mg/kg) samt en stigning i en abnormitet i arterieforgrening (ved alle doser).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstivelsesglycolat (type a)
Lactose
Natriumstearyl fumarat (E485)
Magnesiumstearat (E572)

Film-overtræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum (E553b)
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid beholder af højdensitets/polyethylen (HDPE) med varmeinduktionsforseglet børnesikret lukke af aluminium, en beholder med silicagel (tørremiddel) indeni og et hvidt låg af polypropylen (PP).

Hver beholder indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

Hver æske indeholder en beholder.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/25/2006/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse
Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP. En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aumseqa 55 mg filmovertukne tabletter
aumolertinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder aumolertinibmesilat svarende til 55 mg aumolertinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges eller fjernes fra beholderen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/25/2006/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

aumsega 55 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aumseqa 55 mg filmovertukne tabletter
aumolertinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder aumolertinibmesilat svarende til 55 mg aumolertinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/25/2006/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Aumseqa 55 mg filmoverttrukne tabletter aumolertinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aumseqa
3. Sådan skal du tage Aumseqa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Aumseqa indeholder det aktive stof aumolertinib, som tilhører en gruppe lægemidler kaldet proteinkinasehæmmere, der bruges til at behandle kræft. Aumseqa bruges til at behandle voksne med ikke-småcellet lungekræft, som har visse ændringer (mutationer) i genet, der koder for EGFR (epidermal vækstfaktorreceptor).

Aumseqa bruges, hvis din kræft er lokalt fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen. Det kan bruges:

- som det første lægemiddel, du får mod din kræft, når din kræft har mutationer kaldet aktiverende EGFR-mutationer, eller
- hvis du allerede er blevet behandlet for din kræft med andre proteinkinasehæmmende lægemidler, og din kræft er EGFR T790M-mutationspositiv.

Sådan virker Aumseqa

I lungekræftceller er EGFR-proteinet ofte overaktivt på grund af genmutationer, hvilket forårsager ukontrolleret vækst af kræftceller. Aumseqa virker ved at blokere EGFR, når det indeholder specifikke mutationer. Dette kan hjælpe med at bremse eller stoppe væksten af din lungekræft. Det kan også hjælpe med at reducere tumorens størrelse.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan dette lægemiddel virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, skal du spørge lægen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aumseqa

Tag ikke Aumseqa

- hvis du er allergisk over for aumolertinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aumseqa (angivet i punkt 6).
- hvis du har eller nogensinde har haft:
 - o en hjerterytmeforstyrrelse, såsom unormalt hurtig eller uregelmæssig hjerterytme eller en tilstand kaldet QT-forlængelse.
 - o blodsbeslægtede familiemedlemmer, der har haft unormalt hurtig eller uregelmæssig hjerterytme eller som døde pludseligt af hjerteproblemer.

Kontakt lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Aumseqa, hvis:

- du har lidt af betændelse i dine lunger,
- du har haft hjerteproblemer eller forhøjet blodtryk – din læge vil holde nøje øje med dig,
- du har haft en blodprop i et blodkar,
- du tidligere har haft nyre- eller leversygdom – din læge vil udføre tests for at måle, hvordan dine nyrer og din lever fungerer, og kan fortsætte med at overvåge dem under behandlingen.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller du ikke er sikker), skal du kontakte din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel.

Fortæl det straks til lægen, mens du tager dette lægemiddel, hvis:

- du pludseligt får vejrtrækningsbesvær sammen med hoste eller feber,
- du har hurtige eller uregelmæssige hjerteslag, svimmelhed, ørhed, ubehag i brystet, åndenød eller besvimelse,
- du har svær diarré eller kaster op,
- du har uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed, besvær med at bevæge arme eller ben, mørk tefarvet urin eller nedsat vandladning. Disse kan være tegn på, at dine muskler er ved at blive svært betændte.

Børn og unge

Giv ikke Aumseqa til børn eller unge, da det er ukendt, om Aumseqa er sikkert og effektivt for personer under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Aumseqa

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette omfatter naturlægemidler og receptfrie lægemidler. Dette skyldes, at Aumseqa kan påvirke den måde, visse andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Aumseqa virker på.

Aumseqa kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker og/eller øge bivirkningerne af disse lægemidler, eller disse lægemidler kan påvirke bivirkningerne ved Aumseqa. Spørg venligst din læge eller apotekspersonalet om de lægemidler, du tager, især:

- verapamil – bruges mod forhøjet blodtryk og til at kontrollere brystsmarter
- posakonazol, itraconazol, voriconazol, ketoconazol, fluconazol – bruges til behandling af svampeinfektion
- ritonavir, cobicistat, nelfinavir, lopinavir – bruges til behandling af infektion med human immunodefektvirus (hiv)/aids
- clarithromycin – bruges til behandling af bakterieinfektion
- dabigatran – bruges til at forhindre blodpropper
- fexofenadin – bruges til behandling af allergisymptomer
- digoxin – bruges til behandling af uregelmæssigt hjerteslag eller andre hjerteproblemer
- colchicin – bruges til lindring af symptomer fra podagra
- nefazodon – bruges til behandling af depression

- metformin – bruges til behandling af type 2-diabetes

De følgende lægemidler kan mindske Aumseqa's virkning. Spørg venligst din læge eller apotekspersonalet om de lægemidler, du tager:

- phenytoinnatrium, carbamazepin, phenobarbital – bruges mod krampeanfald
- rifampicin, rifabutin – bruges mod tuberkulose og til behandling af bakteriel meningitis
- prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der bruges mod depression
- bosentan – bruges mod højt blodtryk i lungerne
- mitotan – bruges til behandling af Cushings sygdom
- efavirenz – bruges til behandling af hiv-infektioner /aids

Hvis du tager nogen af de ovennævnte lægemidler, skal du fortælle det til din læge, før du tager Aumseqa.

Din læge vil drøfte passende behandlingsmuligheder med dig.

Brug af Aumseqa sammen med mad og drikke

Du bør undgå at drikke grapefrugtjuice, mens du tager Aumseqa, da det kan øge bivirkningerne.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Da der kan være risiko for, at et ufødt barn skades af Aumseqa, bør du ikke blive gravid, mens du tager dette lægemiddel.

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention under behandlingen og i 4 uger efter du har afsluttet behandlingen med Aumseqa. Dette skyldes, at dette lægemiddel kan blive i din krop i nogen tid.

Aumseqa kan påvirke, hvor godt orale hormonelle præventionsmidler virker. Diskuter de mest hensigtsmæssige præventionsmetoder med din læge.

Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen. Din læge vil sammen med dig beslutte, om du skal fortsætte med at tage Aumseqa.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel. Dette er fordi det er ukendt, om lægemidlet kan udskilles i mælken, og om der er en risiko for dit barn. Amning skal ophøre under behandling med Aumseqa indtil 4 uger efter afslutningen af behandlingen med Aumseqa.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Aumseqa påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du kan opleve træthed og svimmelhed. Hvis du oplever træthed og/eller svimmelhed, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er forsvundet.

Aumseqa indeholder lactose

Aumseqa indeholder lactose (en form for sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Aumseqa indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Aumseqa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget skal der tages?

Den anbefalede dosis er to tabletter med 55 mg én gang dagligt.

Hvis det er nødvendigt, kan din læge reducere din dosis til én tablet på 55 mg dagligt eller midlertidigt stoppe behandlingen. Det er vigtigt at fortælle din læge om de bivirkninger, du oplever.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- Aumseqa tabletterne tages via munden.
- Slug tabletten hel sammen med vand. Du må ikke knuse eller tygge tabletterne, da disse tabletter er udviklet til at blive slugt hele.
- Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad.
- Tag Aumseqa hver dag på ca. det samme tidspunkt.

Fortæl det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du har problemer med at sluge tabletter.

Hvis du har taget for meget Aumseqa

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet. Du kan få behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Aumseqa

Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den så snart du husker på det. Hvis det imidlertid er tid til den næste dosis om mindre end 12 timer, skal du springe den glemte dosis over, og tage din næste dosis på det planlagte tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (dvs. 2 gange 2 tabletter) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Aumseqa

Det er vigtigt, at du tager dette lægemiddel hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, uden først at kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger skal du holde op med at tage lægemidlet og straks søge lægehjælp:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Lungeinflammation. Aumseqa kan forårsage lungeinflammation (interstitiel lungesygdom, lungebetændelse), som hos nogle personer kan være dødelig. Symptomerne kan omfatte:
 - o pludseligt vejrtrækningsbesvær sammen med hoste og feber
 - o åndenød i hvile eller forværret under anstrengelse
 - o tør hoste, der ikke vil forsvinde.
- Blodpropper. Aumseqa kan forårsage en blodprop i lungen (lungeemboli). Symptomerne kan variere meget og omfatter:
 - o åndenød
 - o brystmerter
 - o ophostning af blod

Der kan også dannes blodpropper andre steder i kroppen. Tegnene og symptomerne omfatter:

- ☐ hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- ☐ ørhed
- ☐ overdreven svedtendens
- ☐ feber
- ☐ smerter eller hævelse i benene
- ☐ klam hud

- Ændringer i hjerterytmen. Aumseqa kan påvirke den elektriske aktivitet i hjertet, hvilket hos nogle personer kan udvikle sig til en potentielt alvorlig hjertetilstand. Dette kan medføre:
 - ☐ meget hurtig eller uregelmæssig hjerterytme, hvilket forårsager besvimelse
 - ☐ svimmelhed
 - ☐ ørhed
 - ☐ utilpashed i brystet
 - ☐ åndenødRisikoen for hjerterytmeproblemer kan være højere for personer med en eksisterende hjertesygdom eller som tager andre lægemidler.
- Muskelbetændelse og muskelskader. Aumseqa kan forårsage betændelse eller nedbrydning af dit muskelvæv, hvilket derefter kan føre til nyreskade. Symptomerne på muskelskade omfatter:
 - ☐ uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed
 - ☐ problemer med at bevæge arme eller ben
 - ☐ mørk tefarvet urin
 - ☐ eller nedsat vandladning

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- *Hjertesvigt eller problem med din hjertemuskel.* Aumseqa kan påvirke, hvor godt dit hjerte pumper blodet. Tegn og symptomer omfatter:
 - ☐ hurtigere hjerterytme
 - ☐ åndenød i hvile
 - ☐ træthed og udmattethed
 - ☐ hævede ben, ankler og fødder

Risikoen for disse hjerteproblemer kan være højere for personer med en eksisterende hjertesygdom eller som tager andre lægemidler.

Hold op med at tage Aumseqa og tag straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogle af de ovenstående alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- unormalt niveau af leverenzymen, der kaldes forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) og forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) – disse er normalt til stede i blodet ved lave niveauer, en stigning kan være et tegn på usund eller beskadiget lever
- anæmi – tilstand, hvor der ikke er nok sunde røde blodlegemer til at transportere tilstrækkeligt ilt til kroppens væv
- hoste, løbende næse, halssmerter på grund af infektion i bihulerne, mandlerne eller halsen
- brændende fornemmelse under vandladning, hyppig vandladning, hyppig vandladningstrang, smerter eller tryk i ryggen eller nedre del af maven, blod i urinen, uklar, mørk eller mærkelig eller stærkt lugtende urin, i nogle tilfælde blandet med blod
- nedsat antal blodplader – blodceller, der hjælper blodet med at størkne
- nedsat antal hvide blodlegemer – færre sygdomsbekæmpende celler
- diarré
- forhøjet bilirubin i blodet – en stigning kan være et tegn på en usund eller beskadiget lever
- forhøjet kreatinfosfokinase (CPK) i blodet, hvilket kan være et tegn på muskelskade
- forhøjede kreatinniveauer i blodet, hvilket kan være et tegn på et nyreproblem

- nedsatte niveauer af natrium eller kalium i blodet, hvilket kan give dig kvalme og opkastning, hovedpine, forvirring, rastløshed og irritabilitet, muskelsvaghed, kramper, koma eller anfald
- mundsår
- udslæt
- pruritis – en ubehagelig hudfornemmelse, der giver dig lyst til at klø
- opkastning

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- højere end normalt blodtryk
- et unormalt højt niveau af urinsyre i blodet, hvilket kan forårsage hævede og smertefulde led
- nedsat appetit
- tørre øjne, sløret syn
- forhøjet lactatdehydrogenase i blodet – kan være et tegn på en form for vævsskade eller sygdom
- forhøjede niveauer af gamma-glutamyltransferase, hvilket kan indikere problemer med leveren, bugspytkirtlen eller nyrerne
- nedsat antal lymfocytter - reduktion i antallet af hvide blodlegemer, hvilket kan føre til nedsat evne til at bekæmpe infektioner
- kvalme
- forhøjet proteinniveau i urinen, hvilket kan resultere i skummende urin og kan være et tegn på et nyreproblem
- tør hud
- kløende, rødt hududslæt
- hævelse og pus omkring negle, tykkere eller misfarvede negle
- bronkitis, pneumoni - infektion i lungerne
- konjunktivitis - øjeninfektion

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- øjenubehag eller fornemmelse af fremmedlegeme i øjet
- rødme af øjne
- ændringer i den hvide del af øjnene, der gør synet uklart
- hævet/hævede øjenlåg
- røde, ømme knopper på huden
- rødme, hævelse og smerte i håndfladerne og/eller fodsålerne
- uren hud eller blærer omkring et hår eller en hårsæk

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af de ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

Beholderen med tabletter bør indeholde et tørremiddel, der hjælper med at holde tabletterne tørre. Hvis dette mangler, eller aluminiumsforseglingen under låget er åben eller brudt, når beholderen åbnes første gang, så kontakt venligst apotekspersonalet, som vil rådgive dig om, hvad du skal gøre.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aumseqa indeholder:

- Aktivt stof: aumolertinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder aumolertinibmesilat svarende til 55 mg aumolertinib.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose (E460), natriumstivelsesglycolat (type a), lactose, natriumstearyl fumarat (E485), magnesiumstearat (E572), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350, talcum (E553b) og jernoxid, gul (E172) (se punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er 7 mm runde, bikonvekse, gule, præget med "E1" på den ene side og glatte på bagsiden.

Hver æske indeholder en plasticbeholder med 60 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel. Tørremidlet må ikke sluges. Tørremidlet må ikke fjernes fra beholderen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.