

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aumsega 55 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää aumolertinibimesilaattia määrän, joka vastaa 55 mg aumolertinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15,3 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltainen, pyöreä, lääkeainetta välittömästi vapauttava 7 mm:n tabletti, jossa on toisella puolella painatus ”E1” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aumsega on tarkoitettu monoterapiana:

- ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC) ja joiden kasvaimissa on EGFR:n eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 (L858R) substituutiomutaatioita (biomarkkereihin perustuva potilasvalinta, ks. kohta 4.2).
- pitkälle edennyt EGFR T790M-mutaatiopositiivista NSCLC:tä sairastavien aikuispotilaiden hoitoon (biomarkkereihin perustuva potilasvalinta, ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Aumsega-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

Potilasvalinta

Kasvain- tai plasmanäytteiden EGFR-mutaatiostatus on määritettävä kyseiseen käyttötarkoitukseen soveltuvalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella (IVD) laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, tulee käyttää jotakin tähän käyttötarkoitukseen validoitua vaihtoehtoista testiä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aumsega-valmisteen suositeltu annos on 110 mg (kaksi 55 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä tulee jatkaa, kunnes tauti etenee tai kunnes potilaalla ilmenee ei-hyväksyttävää toksisuutta.

Annoksen unohtuminen

Jos Aumseqa-annos unohtuu, se pitää ottaa samana päivänä heti, kun potilas muistaa asian. Jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on kuitenkin alle 12 tuntia aikaa, unohtunut annos on jätettävä väliin. Potilaan ei pidä ottaa kahta annosta samanaikaisesti unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

QTc-ajan pidentyminen

Sydänsähkökäyrä (EKG) on otettava ennen hoidon aloittamista, vähintään kerran 3 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja sen jälkeen määrääjoin kliinisen tarpeen mukaan. QTc-ajan poikkeavuudet on hoidettava viipymättä (ks. taulukko 1 ja kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Jos potilaalla on tiedossa olevia kardiovaskulaarisia riskitekijöitä ja tiloja, jotka saattavat vaikuttaa vasemman kammion ejektiofraktioon (LVEF), sydämen toimintaa on seurattava tekemällä vähintään LVEF-arviointi ennen Aumseqa-hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö

Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten greippimehun, klaritromysiinin, itrakonatsolin tai lopinaviirin) samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Aumseqa-annosta on pienennettävä 110 mg:sta 55 mg:aan (ks. kohta 4.5).

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen tai hoidon pysyvä lopettaminen voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden takia.

Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, annosta on pienennettävä 110 mg:sta (2 tablettia) 55 mg:aan (1 tabletti) kerran vuorokaudessa.

Taulukossa 1 annetaan ohjeet annoksen muuttamisesta haittavaikutusten yhteydessä.

Taulukko 1. Suositukset Aumseqa-annoksen muuttamisesta haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Annosmuutos
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Kaikki asteet	Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi.
QTc-ajan pidentyminen	QTc-ajan pidentyminen arvoon $> 480 - \leq 500$ ms (aste 2)	Keskeytä Aumseqa-hoito enintään 2 viikoksi. Jos QTc-aika ei palaa arvoon ≤ 480 ms, lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi. Jos QTc-aika palaa arvoon ≤ 480 ms tai 30 ms:n sisälle lähtöarvosta, jatka hoitoa annoksella 110 mg. Arvoon ≤ 480 ms palaamisen jälkeen seuraa EKG:tä 2 viikon ajan vähintään viikoittain. Seuraa elektrolyyttiarvoja ja korjaa ne kliinisen tarpeen mukaan.

		Tarkista ja säädä samanaikaisesti käytettyjä lääkityksiä, joiden tiedetään voivan pidentää QTc-aikaa (ks. kohta 4.5).
	QTc-ajan pidentyminen arvoon > 500 ms tai > 60 ms lähtöarvosta (aste 3)	Keskeytä Aumseqa-hoito enintään 2 viikoksi. Jos QTc-aika ei palaa arvoon ≤ 480 ms tai 30 ms:n sisälle lähtöarvosta, lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi. Jos QTc-aika palaa arvoon ≤ 480 ms: • jatka hoitoa annoksella 110 mg, jos kyseessä oli ensimmäinen kerta. • jatka hoitoa annoksella 55 mg, jos kyseessä oli toinen kerta, tai jos kyseessä oli ensimmäinen kerta potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi, jos oireet/merkit uusiutuvat milloin tahansa pienennettyä annosta (55 mg) käytettäessä. Kun QTc-aika on palannut arvoon ≤ 480 ms, seuraa EKG:tä 2 viikon ajan vähintään viikoittain. Seuraa elektrolyyttiarvoja ja korjaa ne kliinisen tarpeen mukaan. Tarkista ja säädä samanaikaisesti käytettyjä lääkityksiä, joiden tiedetään voivan pidentää QTc-aikaa (ks. kohta 4.5).
	Pidentyminen johtuu kääntyvien kärkien takykardiasta tai monimuotoisesta kammiotakykardiasta, tai potilaalla on muiden vakavien rytmihäiriöiden merkkejä/oireita	Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi.
Sydämen vajaatoiminta	LVEF-arvon oireeton absoluuttinen lasku > 10 %:lla lähtöarvosta tai alle 50 %:iin	Keskeytä Aumseqa-hoito enintään 2 viikoksi. Jos LVEF palaa lähtöarvoon tai ≥ 50 %:iin: • jatka hoitoa annoksella 110 mg, jos kyseessä oli ensimmäinen kerta. • jatka hoitoa annoksella 55 mg, jos kyseessä oli toinen kerta. Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi, jos oireet/merkit uusiutuvat milloin tahansa pienennettyä annosta (55 mg) käytettäessä.

	Oireita aiheuttava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi.
Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (CK) / rabdomyolyysi	Aste 3 ja lihasoireita (esim. lihasten arkuus, lihasnykäykset tai lihassärky)	Keskeytä Aumseqa-hoito enintään 2 viikoksi. Jos lihasoireet häviävät ja veren CK-arvon nousu on $\leq$ aste 3: • jatka hoitoa annoksella 110 mg, jos kyseessä oli ensimmäinen kerta. • jatka hoitoa annoksella 55 mg, jos kyseessä oli toinen kerta. Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi, jos oireet/merkit uusiutuvat milloin tahansa pienennettyä annosta (55 mg) käytettäessä. Jos lihasoireet eivät häviä eikä CK-arvon nousu korjaannu $\leq$ asteeseen 2, lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi.
	Aste 4 ja lihasoireita tai ei lihasoireita (esim. lihasten arkuus, lihasnykäykset tai lihassärky)	Keskeytä Aumseqa-hoito enintään 2 viikoksi. Jos lihasoireet häviävät ja veren CK-arvon nousu on $\leq$ aste 3, jatka hoitoa annoksella 55 mg, jos kyseessä oli ensimmäinen kerta. Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi, jos oireet/merkit uusiutuvat milloin tahansa tätä annosta käytettäessä. Jos lihasoireet eivät häviä ja CK-arvon nousu pysyy $\geq$ asteessa 3, lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi.
Muut haittavaikutukset	$\geq$ Aste 3	Keskeytä Aumseqa-hoito enintään 2 viikoksi. Jos haittavaikutus lievittyi $\leq$ asteeseen 2: • jatka hoitoa annoksella 110 mg, jos kyseessä oli ensimmäinen kerta • jatka hoitoa annoksella 55 mg, jos kyseessä oli toinen kerta. Lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi, jos oireet/merkit uusiutuvat milloin tahansa pienennettyä annosta (55 mg) käytettäessä. Jos haittavaikutus ei lieviy $\leq$ asteeseen 2, lopeta Aumseqa-hoito pysyvästi.

Aste = vaikeusaste National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - haittatapahtumakriteerien mukaan CK = kreatiinikinaasi, EKG = sydänsähkökäyrä, LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio, QTc = korjattu QT-aika

Erityisryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen alkuperän tai tupakoinnin perusteella (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa lievää (Child-Pugh-luokka A), keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Aumolertinibia ei ole arvioitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma [CL_C] < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Aumsega-valmistetta potilaille, joilla on vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Aumsega-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Kaksi 55 mg:n tablettia tulee nielaista kokonaisina veden kanssa pureskelematta tai murskaamatta niitä.

Aumsega tulee ottaa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Sen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Syynynäinen pitkä QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

Suvussa esiintynyt sydänperäisiä äkkikuolemia tai monimuotoisia kammioperäisiä rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

QT/QTc-aika > 500 ms korjausmenetelmästä riippumatta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen määrittäminen

EGFR-mutaatiostatuksen määrittäminen on välttämätöntä harkittaessa Aumsega-valmisteen käyttöä paikallisesti edennyt tai metastasoitunut NSCLC:tä sairastavien potilaiden hoitoon. Validoitu EGFR-mutaatiotesti on tehtävä käyttämällä joko kudospölystä eristettyä kasvaimen DNA:ta tai plasmanäytteestä eristettyä kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA).

Joko kudos- tai plasmanäytteestä tehdyllä testillä määritetty positiivinen EGFR-mutaatiostatus osoittaa, että potilas soveltuu saamaan Aumsega-hoitoa. Mikäli plasmapohjaisen ctDNA-testin tulos

on negatiivinen, suositellaan kuitenkin mahdollisuuksien mukaan jatkotutkimusta kasvainkudostestillä, sillä plasmapohjainen testi saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen. Määrittämisessä saa käyttää vain testejä, joiden käyttökelpoisuus EGFR-mutaatiostatuksen määrittämisessä on osoitettu.

QTc-ajan pidentyminen

Aumseqa-hoitoa saaneilla tutkittavilla on todettu QTc-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.8). Aumseqa-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi sydänperäinen äkkikuolema. Tutkittavat, joilla oli kliinisesti merkittäviä sydämen rytmin ja johtumisen poikkeavuuksia lepo-EKG:ssä, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

Potilaille on kerrottava QT-ajan pidentymisen riskistä ja sen merkeistä ja oireista (sydämentykytys, heitehuimaus, pyörtyminen tai jopa sydänpysähdys), ja heitä on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos niitä esiintyy.

EKG-tutkimus on tehtävä ennen hoidon aloittamista, vähintään kerran 3 ensimmäisen hoitoviikon aikana ja sen jälkeen määräajoin kliinisen tarpeen mukaan. Syketiheyden mukaan korjatun QT-ajan (QTc) tulisi olla alle 480 ms ennen hoidon aloittamista, ja jos potilaalla on QT-ajan poikkeavuuksia, lääkärin on punnittava Aumseqa-hoidon aloittamisen hyötyjä ja riskejä huolellisesti uudelleen (ks. kohta 4.3). Jos QTc-aika on pidentynyt 480–500 ms:iin, Aumseqa-hoidon saa aloittaa vain poikkeustapauksessa ja tiiviissä seurannassa.

Hoidon keskeyttämistä ja annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden QTc-ajan vahvistetaan pidentyneen arvoon > 480 ms (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla QTc-aika on pidentynyt ja hänellä ilmenee vaikeisiin rytmihäiriöihin, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaan ja kammiotakykardiaan viittaavia oireita tai merkkejä, Aumseqa-hoito on lopetettava pysyvästi ja potilaalle on annettava välittömästi tavanomaista hoitoa.

QTc-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa QTc-ajan pidentymisen riskiä, ja sitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä Aumseqa-hoidon aikana. Jos muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa ei ole, potilaita on hoidettava varoen ja seurattava tiiviisti QTc-ajan pidentymisen varalta (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8).

Sydänsähkökäyrää (EKG) ja elektrolyyttiarvoja on seurattava säännöllisesti, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, elektrolyyttihäiriöitä tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalla esiintyy vaikeaa oksentelua ja/tai ripulia, hänet on tutkittava seerumin elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksien ja etenkin hypokalemian/hypomagnesemian varalta (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa ja myös henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita tapahtumia on esiintynyt Aumseqa-hoitoa saaneilla tutkittavilla melko harvoin (ks. kohta 4.8). Kliinisiin tutkimuksiin otettiin vain tutkittavia, joiden LVEF oli > 40 %.

Jos potilaalla on tiedossa olevia kardiovaskulaarisia riskitekijöitä tai tiloja, jotka saattavat vaikuttaa LVEF-arvoon, sydämen toimintaa on seurattava tekemällä vähintään LVEF-arviointi ennen Aumseqa-hoidon aloittamista ja hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaalle kehittyy oireita aiheuttava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta hoidon aikana, on harkittava sydämen toiminnan seurantaa, LVEF-arviointi mukaan lukien, ja Aumseqa-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu Aumseqa-hoitoa saaneilla tutkittavilla (ks. kohta 4.8). Interstitiaalinen keuhkosairaus voi johtaa kuolemaan tai aiheuttaa hengenvaaran. Potilaat, joilla oli

anamneesissa interstitiaalinen keuhkosairaus, lääkkeen aiheuttama interstitiaalinen keuhkosairaus, steroidihoitoa vaatinut sädepneumoniitti tai näyttöä kliinisesti aktiivisesta interstitiaalisesta keuhkosairaudesta, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Jos potilaalla esiintyy Aumseqa-hoidon aikana akuutteja keuhko-oireita ja/tai keuhko-oireiden pahenemista (esim. hengenahdistusta, yskää tai kuumetta) ilman selkeää aiheuttajaa, hänet on tutkittava interstitiaalisen keuhkosairauden varalta. Hoito on keskeytettävä näiden oireiden selvittelyn ajaksi. Jos interstitiaalinen keuhkosairaus vahvistetaan, Aumseqa-hoito on lopetettava pysyvästi ja interstitiaalisen keuhkosairauden asianmukainen hoito on aloitettava.

Laskimotromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien syvä laskimotukos, keuhkoembolia ja aivoinfarkti, on raportoitu Aumseqa-hoitoa saavilla tutkittavilla ja myös tutkittavilla, jotka saivat antitromboottisia lääkkeitä (ks. kohta 4.8). Jos tromboembolisten tapahtumien kliinisiä merkkejä tai oireita ilmenee tai niitä epäillään, potilas on arvioitava viipymättä ja hänelle on annettava asianmukaista hoitoa. Aumseqa-hoito on keskeytettävä ja potilaan vointi on vakautettava ennen hoidon jatkamista.

Suurentunut veren kreatiiniakinasipitoisuus (CK) ja rabdomyolyyisin riski

Veren CK-arvon suurenemista esiintyi kliinisissä tutkimuksissa suositeltua annosta käytettäessä (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa veren CK-arvon suureneminen oli oireetonta eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen, mutta tutkimuksissa esiintyi myös asteen 3 CK-arvon suurenemista, johon liittyi lihasoireita, ja asteen 4 CK-arvon suurenemista, johon liittyi tai ei liittynyt lihasoireita ja joka viittasi rabdomyolyyysiin.

Veren CK-arvo on tarkistettava ennen Aumseqa-hoidon aloittamista ja hoidon aikana määräajoin tarpeen mukaan.

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan selittämättömästä lihaskivusta, lihasten arkuudesta tai lihasheikkoudesta, käsivarsien tai jalkojen liikuttamisvaikeuksista, virtsan värjäytymisestä tumman teen väriseksi tai vähentyneestä virtsaamisesta.

Aumseqa-valmistetta ei tulisi käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat suurentaa veren CK-arvoa, tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, sillä ne saattavat suurentaa veren CK-arvon suurenemisen ja/tai lihasoireiden riskiä (ks. kohta 4.5).

Jos rabdomyolyyysi kehittyy, Aumseqa-hoito on keskeytettävä ja rabdomyolyyysin hoito aloitettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö

Aumseqa-valmisteen samanaikaista käyttöä kohtalaisen voimakkaiden tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa tulee välttää. Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten greippimehun, klaritromysiinin, itrakonatsolin tai lopinaviirin) samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Aumseqa-annosta on pienennettävä 110 mg:sta 55 mg:aan (ks. kohta 4.5).

Rutiiniseuranta

Munuaisten toiminta

Veren CK-arvojen suurentumiseen (ks. yllä) voi liittyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten toimintaa tulee seurata ennen Aumseqa-hoidon aloittamista ja hoidon aikana määräajoin kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan toiminta

Maksan toimintakoearvojen poikkeavuuksia (mukaan lukien veren alaniiniaminotransferaasiarvon [ALAT], aspartaattiaminotransferaasiarvon [ASAT] ja bilirubiiniarvon suurentumista) on todettu aumolertinibihoitoa aikana. Myös lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota (DILI) on ilmoitettu harvoin.

Maksan toimintaa tulee seurata ennen Aumsega-hoidon aloittamista ja hoidon aikana määrääjain klinisen tarpeen mukaan. Seurantatiheyttä voidaan muuttaa maksan toiminnan poikkeavuuksien tai oireiden mukaan.

Laktoosi

Aumsega sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää < 1 mmol natriumia (23 mg) per vuorokausiannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaineet, jotka voivat suurentaa aumolertinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö

Aumolertinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa (DDI) aumolertinibin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A4:n estäjän (itrakonatsolin) kanssa lisäsi aumolertinibialtistusta merkittävästi (plasma-pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue [AUC] suureni 3,7-kertaiseksi). Aumsega-valmisteen samanaikaista käyttöä kohtalaisen voimakkaiden (esim. verapamiili, flukonatsoli) tai voimakkaiden (esim. greippimehu, klatritromysiini, itrakonatsoli, lopinaviiri) CYP3A4:n estäjien kanssa tulee välttää. Jos voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Aumsega-annosta on pienennettävä 110 mg:sta 55 mg:aan (ks. kohta 4.2).

BCRP:n ja P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö

In vitro -tietojen perusteella aumolertinibi on P-glykoproteiinin (P-gp:n) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Aumolertinibin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien estäjiä, tulee välttää, sillä se saattaa johtaa plasman aumolertinibipitoisuuksien suurenemiseen. Jos samanaikaista käyttöä tällaisten estäjien kanssa ei voi välttää, suositellaan kliinistä seurantaa.

Lääkeaineet, jotka voivat pienentää aumolertinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A4:n indusorien samanaikainen käyttö

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa aumolertinibin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A4:n indusorin (rifampisiinin) kanssa pienensi aumolertinibialtistusta (AUC pieneni noin 90 %). Aumsega-valmisteen samanaikaista käyttöä kohtalaisen voimakkaiden (esim. bosentaani, efavirensi) tai voimakkaiden (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, natriumfenytoini, mäkikuisma) CYP3A4:n indusorien kanssa ei suositella.

Aumolertinibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden altistukseen

CYP3A:n substraattit

Aumolertinibi pienensi midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) altistusta kliinisessä tutkimuksessa noin 27 %. Näin ollen aumolertinibin katsotaan olevan heikko CYP3A:n indusori, ja se saattaa pienentää sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia, jotka ovat CYP3A:n substraatteja. Samanaikaista käyttöä herkkien CYP3A:n substraattien (esim. jotkin hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, tietyt syöpälääkkeet tai infektiolääkkeet) kanssa tulee välttää, sillä pienet muutokset altistuksessa saattavat johtaa tehon menetykseen. Myös samanaikaista käyttöä sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi, fentanyl), tulee välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei voi välttää, on seurattava kliinistä vastetta ja harkittava CYP3A:n substraatin annoksen muuttamista valmistetietojen mukaisesti.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimusten perusteella aumolertinibi on P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjä. Lääkkeiden yhteisvaikutuksia selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa aumolertinibi suurensi feksofenadiinin (herkkä P-gp:n substraatti) keskimääräistä vakaan tilan enimmäispitoisuutta (C_{max}) 86 % ja AUC-arvoa 67 %. Varovaisuutta on noudatettava, jos Aumseqa-valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat herkkiä P-gp:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen ikkuna (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini), ja tällaisia potilaita on seurattava Aumseqa-hoidon aikana huolellisesti samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden lisääntyneestä altistuksesta johtuvien siedettävyyden muutosten varalta.

Erään *in vitro* -tutkimuksen perusteella aumolertinibi on monilääke- ja toksiiniekstruusioproteiini (MATE) 1:n ja orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 1:n estäjä. Yhteisvaikutuksia MATE1:n ja OCT1:n substraattien kanssa ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa, joten Aumseqa-valmisteen mahdollinen *in vivo* -vaikutus samanaikaisesta MATE1:n tai OCT1:n estosta on tuntematon. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos aumolertinibia käytetään samanaikaisesti sellaisten herkkien MATE1:n tai OCT1:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi.

In vitro -tutkimuksen perusteella aumolertinibi on BCRP:n estäjä. Yhteisvaikutuksia BCRP:n kanssa ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa. Siksi aumolertinibin ja herkkien BCRP:n substraattien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikaista käyttöä ei voi välttää, suositellaan huolellista kliinistä seurantaa BCRP:n substraatin altistuksen suurenemisen tai haittavaikutusten varalta.

Mahahappoa vähentävien lääkeaineiden vaikutus aumolertinibiin

Mahahappoa vähentävien lääkeaineiden, kuten famotidiinin tai omepratsolin, ei odoteta muuttavan aumolertinibialtistusta kliinisesti merkittävästi. Aumseqa-valmistetta saa käyttää samanaikaisesti mahahappoa vähentävien lääkeaineiden kanssa ilman annosmuutoksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa Aumseqa-hoidon aikana. Naispotilaiden on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä Aumseqa-hoidon aikana ja 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Aumseqa saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Potilaita on neuvottava välttämään samanaikaista käyttöä hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (esim. ehkäisytablettien, ehkäisylaastarin, ehkäisyrenkaan) kanssa. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia on neuvottava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää (esim. hormonitonta kierukkaa) tai hormonitonta lisäehkäisyä (esim. kondomia) samanaikaisen käytön aikana ja 4 viikon ajan Aumseqa-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Aumolertinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mekanistisesti kaikki lääkevalmisteet, joiden vaikutus kohdistuu EGFR:ään, voivat aiheuttaa sikiövaurioita. Vaikutusmekanismin ja prekliinisten tietojen perusteella Aumseqa-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aumolertinibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Aumseqa-hoidon ajaksi ja 4 viikoksi Aumseqa-hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa todettiin vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Aumolertinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aumsega-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla on raportoitu väsymystä ja heitehuimausta Aumsega-valmisteen ottamisen jälkeen. Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, häntä on neuvottava välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia Aumsega-hoitoa saaneilla tutkittavilla olivat suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT, 40,4 %), hyponatremia (37,2 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT, 33 %), suurentunut veren CK-arvo (31,7 %), pienentynyt valkosolumäärä (30,6 %), pienentynyt verihiutalemäärä (29,4 %), ylähengitystieinfektiot (23,3 %) ja ihottuma (22,8 %). Yleisimmin raportoitu asteen ≥ 3 haittavaikutus oli suurentunut veren CK-arvo (7,5 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat laskimon tromboembolia (4,2 %), alahengitysteiden ja keuhkojen infektiot (2,8 %) ja virtsatieinfektio (1,1 %).

2,2 % tutkittavista lopetti hoidon haittavaikutusten takia. Yleisin hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli interstitiaalinen keuhkosairaus, jota esiintyi 0,4 %:lla tutkittavista.

12,1 % tutkittavista keskeytti hoidon ja 3,1 %:n annosta pienennettiin haittavaikutusten takia. Yleisin hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen johtanut haittavaikutus oli suurentunut veren CK-arvo (jota esiintyi 6,1 %:lla hoidon keskeyttäneistä tutkittavista ja 2,0 %:lla tutkittavista, joiden annosta pienennettiin). Hoito keskeytettiin suurentuneen ALAT-arvon takia 1,8 %:lla tutkittavista.

Haittavaikutustaulukko

Tässä kohdassa kuvatut tiedot koskevat Aumsega-altistusta tutkittavilla, joilla oli EGFR-mutaatiopositiivinen NSCLC. 545 tutkittavaa sai Aumsega-valmisteen suositeltua annosta 110 mg kerran vuorokaudessa kahdessa keskeisessä monikeskustutkimuksessa: vaiheen 3 tutkimuksessa ensilinjan hoitona (HS-10296-03-01, AENEAS) ja vaiheen 1/2 tutkimuksessa aiemmin hoidetuilla tutkittavilla (HS-10296-12-01, APOLLO) (ks. kohta 5.1).

Raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 2 elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termin ja yleisyyden mukaan siten, että yleisimmät haittavaikutukset on lueteltu ensin.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Aumsega-hoitoa saaneilla tutkittavilla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Suositeltu MedDRA-termi	Haittavaikutukset	
		Kaikkien asteiden yleisyys	Asteen ≥ 3 yleisyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot ^a	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Virtsatieinfektiot ^b	Hyvin yleinen	Melko harvinainen

Elinjärjestelmäluokka	Suositeltu MedDRA-termi	Haittavaikutukset	
		Kaikkien asteiden yleisyys	Asteen ≥ 3 yleisyys
	Alahengitysteiden ja keuhkojen infektiot ^c	Yleinen	Yleinen
	Sidekalvotulehdus ^d	Yleinen	-
Veri ja imukudos	Anemia	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyponatremia ^{*e}	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hypokalemia ^{*f}	Hyvin yleinen	Yleinen
	Vähentynyt ruokahalu	Yleinen	Melko harvinainen
	Hyperurikemia	Yleinen	-
Silmät	Kuiva silmä ^g	Yleinen	-
	Näön hämärtäminen ^h	Yleinen	-
	Epämukava tunne silmässä ⁱ	Melko harvinainen	-
	Silmien hyperemia ^j	Melko harvinainen	-
	Poikkeava tunne silmässä ^k	Melko harvinainen	-
	Sarveiskalvon muutokset ^l	Melko harvinainen	-
	Silmäluomiedeema ^m	Melko harvinainen	-
Sydän	Sydämen vajaatoiminta ⁿ	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio ^o	Yleinen	Yleinen
	Laskimon tromboembolia ^p	Yleinen	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä ^q	Hyvin yleinen	-
	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^r	Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Suun haavauma ^s	Hyvin yleinen	-
	Oksentelu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^t	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Kutina	Hyvin yleinen	-
	Paronykia	Yleinen	-
	Kuiva iho	Yleinen	-
	Dermatiitti ^u	Yleinen	-
	Eryteema ^v	Melko harvinainen	-
	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä	Melko harvinainen	-
	Karvatuppitulehdus	Melko harvinainen	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	Hyvin yleinen	Yleinen
	Rabdomyolyysi	Yleinen	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihassärky	Yleinen	-
	Lihashyökkös	Yleinen	Melko harvinainen

Elinjärjestelmäluokka	Suositeltu MedDRA-termi	Haittavaikutukset	
		Kaikkien asteiden yleisyys	Asteen ≥ 3 yleisyys
Munuaiset ja virtsatiet	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus *	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Proteinuria	Yleinen	Melko harvinainen
Tutkimukset	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT)*	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pienentynyt valkosolumäärä * ^w	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT)*	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pienentynyt verihiutalemäärä * ^x	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus * ^y	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Pidentynyt sydänsähkökäyrän QT-aika	Yleinen	Melko harvinainen
	Suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus	Yleinen	-
	Suurentunut gammaglutamyylitransferaasiarvo	Yleinen	Melko harvinainen
	Pienentynyt lymfosyyttimäärä	Yleinen	Yleinen

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -haittatapahtumakriteerien versio 4.03.

Haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin CTCAE-kriteerien perusteella seuraavasti: aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava ja aste 5 = kuolemaan johtava.

^a Sisältää seuraavat: akuutti sinuiitti, kurkunpää-nielutulehdus, nenänielutulehdus, nielutulehdus, nuha, sinuiitti, nielurisatulehdus ja ylähengitystieinfektio.

^b Sisältää seuraavat: virtsarakkotulehdus, akuutti pyelonefriitti, virtsaputkitulehdus ja virtsatieinfektio.

^c Sisältää seuraavat: epätyypillinen pneumonia, keuhkoputkitulehdus, pneumonia ja märkäinen yskös.

^d Sisältää seuraavat: sidekalvotulehdus ja allerginen sidekalvotulehdus.

^e Sisältää seuraavat: pienentynyt veren natriumpitoisuus, hyponatremia*.

^f Sisältää seuraavat: pienentynyt veren kaliumpitoisuus, hypokalemia*.

^g Sisältää seuraavat: kuiva silmä ja kseroftalmia.

^h Sisältää seuraavat: näön heikentyminen ja näön hämärtyminen.

ⁱ Sisältää seuraavat: silmäkipu ja epämukava tunne silmässä.

^j Sisältää seuraavat: silmien hyperemia, sidekalvon verenvuoto ja silmän verenvuoto.

^k Sisältää seuraavat: poikkeava tunne silmässä ja vierasesineen tunne silmissä.

^l Sisältää seuraavat: sarveiskalvon eksfoliaatio ja sarveiskalvosamentuma.

^m Sisältää seuraavat: silmäluomiedeema ja silmäluomen turpoaminen.

ⁿ Sisältää seuraavat: sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, pienentynyt ejektiofraktio ja keuhkoedeema.

^o Sisältää seuraavat: kohonnut verenpaine, hypertensio.

^p Sisältää seuraavat: syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia, raajan laskimotromboosi, aivoinfarkti ja aivojen tromboosi.

^q Sisältää seuraavat: yskä, produktiivinen yskä ja ylähengitysteiden yskäoireyhtymä.

^r Sisältää seuraavat: bronkioliitti, interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti.

^s Sisältää seuraavat: aftahaavauma, kuiva suu, kielikipu, suun haavauma, suukipu, suutulehdus ja kielen haavauma.

^t Sisältää seuraavat: äkillisesti alkanut lääkeihottuma, näppylä, täplä, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, märkärakkulainen ihottuma ja nokkosihottuma.

^u Sisältää seuraavat: dermatiitti ja aknea muistuttava dermatiitti.

^v Sisältää seuraavat: eryteema ja kyhmyruusu.

^w Sisältää seuraavat: neutropenia, pienentynyt neutrofiilimäärä ja pienentynyt valkosolumäärä*.

^x Sisältää seuraavat: pienentynyt verihiutalemäärä* ja trombosytopenia.

^y Sisältää seuraavat: suurentunut veren bilirubiinipitoisuus ja hyperbilirubinemia.

* Kuvaa laboratoriolöydösten, ei haittatapahtumien ilmaantuvuutta

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) interstitiaalista keuhkosairautta raportoitiin 16 tutkittavalla (2,9 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Yksi kuolemaan johtanut interstitiaalisen keuhkosairauden tapaus raportoitiin. Interstitiaalisen keuhkosairauden alkamisajan

mediaani oli 124 vuorokautta (vaihteluväli: 2–932 vuorokautta). Interstitiaalisen keuhkosairauden paranemisajan mediaani oli 41 vuorokautta (vaihteluväli: 14–702 vuorokautta). Täsmälliset suositukset on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Sydämen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 4 tutkittavalla (0,7 %). Kaksi tutkittavaa (0,4 %) raportoi asteen ≥ 3 sydämen vajaatoiminnasta. Minkä tahansa asteisen sydämen vajaatoiminnan alkamisajan mediaani oli 249 vuorokautta (vaihteluväli: 84–381 vuorokautta) ja paranemisajan mediaani 35 vuorokautta (vaihteluväli: 22–160 vuorokautta). Yksi sydämen vajaatoimintaa sairastanut tutkittava kuoli keuhkoedeemaan ja ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuotoon. Neljällä tutkittavalla (0,7 %) LVEF-arvo pieneni ≥ 10 % absoluuttiseen arvoon < 50 %. Yhdeksällätoista tutkittavalla (3,5 %) LVEF-arvo pieneni ≥ 15 %, mutta absoluuttinen arvo pysyi näillä tutkittavilla ≥ 50 %:ssa. Täsmälliset suositukset on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

QTc-ajan pidentyminen

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) QT-ajan pidentymistä raportoitiin 51 tutkittavalla (9,4 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Neljällä tutkittavalla (0,7 %) raportoitiin asteen ≥ 3 tapahtumia. Minkä tahansa asteisen QT-ajan pidentymisen alkamisajan mediaani oli 22 vuorokautta (vaihteluväli: 1–839 vuorokautta) ja paranemisajan mediaani 100 vuorokautta (vaihteluväli: 1–1 068 vuorokautta). Seitsemällä tutkittavalla (1,3 %) oli oireita aiheuttavia tapahtumia, ja näistä 4 (0,7 %) oli asteen ≥ 3 tapahtumia. Oireita aiheuttaneita raportoituja tapahtumia olivat sydänpysähdys, kardiorespiratorinen pysähdys, sydänperäinen äkkikuolema, synkopee (n = 2) ja kammioperäinen rytmihäiriö (n = 2). Synkopeen alkamisajan mediaani oli 204 vuorokautta ja kammioperäisen rytmihäiriön 252 vuorokautta. Kaksi tutkittavaa, joilla esiintyi QT-ajan pidentymistä, kuoli: toisella todettiin sydänperäinen äkkikuolema ja toisella kardiorespiratorinen pysähdys. Viidellä tutkittavalla (0,9 %) absoluuttinen QTcF-enimmäisaika oli > 500 ms ja 23 tutkittavalla (4,2 %) QTcF-ajan enimmäismuutos lähtötilanteesta oli > 60 ms. Täsmälliset suositukset on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) ripulia raportoitiin 72 tutkittavalla (13,2 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Neljällä tutkittavalla (0,7 %) raportoitiin asteen ≥ 3 tapahtumia. Minkä tahansa asteisen ripulin alkamisajan mediaani oli 27 vuorokautta (vaihteluväli: 1–1 046 vuorokautta) ja paranemisajan mediaani 13 vuorokautta (vaihteluväli: 1–846 vuorokautta). Kolmella tutkittavalla (0,6 %) ripuli oli vakava haattatapahtuma. Yhdellä tutkittavalla raportoitiin kaliumtasapainon häiriö. Kuudella tutkittavalla raportoitiin asteen 3 hypokalemiaa. Täsmälliset suositukset on annettu kohdassa 4.2.

Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (CK) ja rhabdomyolyyysi

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) suurentunutta veren CK-pitoisuutta raportoitiin 173 tutkittavalla (31,7 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Neljälläkymmenelläyhdeksällä tutkittavalla (7,5 %) raportoitiin asteen ≥ 3 tapahtumia. Minkä tahansa asteisen veren CK-pitoisuuden nousun alkamisajan mediaani oli 64 vuorokautta (vaihteluväli: 1–926 vuorokautta) ja paranemisajan mediaani 215 vuorokautta (vaihteluväli: 4–1 156 vuorokautta). Yksi tutkittava (0,2 %) lopetti hoidon suurentuneen veren CK-pitoisuuden takia. Suurentuneen veren CK-pitoisuuden tapahtumia pidettiin rhabdomyolyyysina, jos ne olivat asteen 3 tapahtumia ja niihin liittyi lihasoireita, tai asteen 4 tapahtumia, joihin liittyi tai ei liittynyt lihasoireita. Rhabdomyolyyysin katsottiin kehittyneen yhteensä 14 tutkittavalle (2,6 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Täsmälliset suositukset on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Maksan toimintahäiriö

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) maksan toimintahäiriötä raportoitiin 204 tutkittavalla (37,4 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Kahdellakymmenellä (3,7 %) näistä tutkittavista raportoitiin asteen ≥ 3 tapahtumia. Minkä tahansa asteisen maksan toimintahäiriön alkamisajan mediaani oli 44 vuorokautta (vaihteluväli: 1–841 vuorokautta) ja paranemisajan mediaani 62 vuorokautta (vaihteluväli: 2–1 036 vuorokautta). Suurentunutta ASAT-arvoa raportoitiin 118 tutkittavalla (21,7 %) ja suurentunutta ALAT-arvoa 110 tutkittavalla (20,2 %). Kolmellatoista

tutkittavalla (2,4 %) raportoitiin asteen ≥ 3 ASAT-arvon nousua ja 5 tutkittavalla (0,9 %) asteen ≥ 3 ALAT-arvon nousua. Yhdellä tutkittavalla (0,2 %) raportoitiin asteen ≥ 3 lääkkeen aiheuttama maksavaurio, jonka alkamisaika oli 8 vuorokautta ja paranemisaika 6 vuorokautta. Täsmälliset suositukset on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Laskimon tromboembolia (VTE)

Kliinisissä tutkimuksissa (N = 545) VTE:tä (mukaan lukien syvää laskimotromboosia, keuhkoemboliaa ja raajan laskimotromboosia) raportoitiin 39 tutkittavalla (7,2 %), jotka saivat Aumseqa-valmistetta annoksena 110 mg. Seitsemällätoista tutkittavalla (3,1 %) raportoitiin asteen ≥ 3 tapahtumia. Minkä tahansa asteisen VTE:n alkamisajan mediaani oli 229 vuorokautta (vaihteluväli: 8–1 087 vuorokautta) ja paranemisajan mediaani 142 vuorokautta (vaihteluväli: 7–830 vuorokautta). Keuhkoembolia raportoitiin 21 tutkittavalla (3,9 %), ja näistä tapahtumista 15 (2,8 %) oli asteen ≥ 3 tapahtumia. Raajan laskimotromboosi raportoitiin 16 tutkittavalla (2,9 %), ja näistä tapahtumista 2 (0,4 %) oli asteen ≥ 3 tapahtumia. Syvä laskimotromboosi raportoitiin 9 tutkittavalla (1,7 %), ja näistä tapahtumista 1 (0,2 %) oli asteen ≥ 3 tapahtuma. Lisäksi aivoinfarkti raportoitiin 4 (0,7 %) tutkittavalla ja aivojen tromboosi 1 (0,2 %) tutkittavalla. Näistä tapahtumista 3 (0,6 %) oli asteen ≥ 3 tapahtumia. Täsmälliset suositukset on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahattomasta Aumseqa-yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän kokemusta. Suurin tutkittu annos oli 260 mg kerran vuorokaudessa. Aumseqa-valmisteen mahdollista toksisuutta 260 mg:n annoksella ja sitä suuremmilla annoksilla ei tunneta. Annoksella 260 mg todettuja haittavaikutuksia olivat pääasiassa pahoinvointi ja anemia.

Aumseqa-yliannostukseen ei ole mitään spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa tai yliannostusta epäiltäessä potilaan vointia on seurattava huolellisesti, Aumseqa-hoito on keskeytettävä, ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EB11.

Vaikutusmekanismi

Aumolertinibi on irreversiibeli, pienimolekyylinen EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjä (TKI), jonka estovaikutus kohdistuu EGFR TKI:lle herkistäviin mutaatioihin (EGFR-eksoni 19:n [Ex19Del] deleetio ja EGFR L858R) ja EGFR TKI -resistenssimutaatioon (EGFR T790M). Aumolertinibin tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla, HAS-719:llä, on todettu samankaltainen vaikutusprofiili kuin aumolertinibilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Proliferaatiota estävä vaikutus

In vitro -tutkimuksissa osoitettiin, että aumolertinibi esti voimakkaasti mutanttien EGFR T790M -syöpäsolulinjojen NCI-H1975 (T790M/L858R) ja PC9-GR (T790M/Del19) proliferaatiota IC₅₀-arvoilla 3,3 nM ja vastaavasti 2,7 nM. Aumolertinibi esti voimakkaasti myös EGFR:ää aktivoivien

mutanttien syöpäsolulinjojen HCC827 (EGFR Del19) ja PC9 (EGFR Del19) proliferaatiota IC50-arvoilla 3,3 nM ja vastaavasti 4,1 nM. Aumolertinibi esti EGFR:n villin tyypin syöpäsolulinjan A431 proliferaatiota vain heikosti IC50-arvolla 596,6 nM.

In vivo aumolertinibi kutisti hiirten kasvaimia EGFR T790M/L858R:ää ja EGFR:ää aktivoivissa mutanttiksenograftimalleissa. Sen sijaan aumolertinibi ei juuri estänyt kasvainten kasvua villin tyypin EGFR:n A431-ksenograftimalleissa.

Vaikutukset QTc-ajan pituuteen

Aumsega-valmisteen QTc-aikaa pidentävää vaikutusta arvioitiin 49 tutkittavalla, jotka saivat Aumsega-valmistetta. EKG-sarjoja otettiin lähtötilanteessa, kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, jotta Aumsega-valmisteen vaikutus QTc-aikaan voitiin arvioida. Pitoisuus-QT-analyysi ennusti QTc-ajan pidentyvän 110 mg:n annosta käytettäessä 9,06 ms ylärajan ollessa 11,01 ms (90 %:n luottamusväli [CI]).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiemmin hoitamaton, EGFR-mutaatiopositiivista, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta NSCLC:tä sairastavat tutkittavat vaiheen 3 tutkimuksessa (HS-10296-03-01, AENEAS)

Aumsega-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittavilla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut NSCLC, jossa oli EGFR TKI:lle herkistäviä mutaatioita, ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin mitään systeemistä hoitoa, arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (AENEAS) Kiinassa. Tutkittavien kasvainkudosnäytteissä tai verinäytteissä¹ oli oltava toinen kahdesta yleisestä EGFR-mutaatiosta, joiden tiedetään olevan kytköksissä EGFR TKI -herkkyyteen (Ex19Del ja/tai L858R).

Yhteensä 429 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Aumsega-valmistetta (110 mg kerran vuorokaudessa, n = 214) tai gefitinibiä (250 mg kerran vuorokaudessa, n = 215). Kukin hoitajakso kesti 21 vuorokautta, eikä jaksojen välillä pidetty taukoja (hoito oli jatkuvaa). Satunnaistaminen ositettiin EGFR-mutaatioiden (Ex19Del tai L858R) ja lähtötilanteen aivometastaasien (on tai ei) perusteella. Tutkittavat jatkoivat hoitoa, kunnes tauti eteni, potilaan terveyteen kohdistui ei-hyväksyttäviä riskejä tai potilas päätti itse vetäytyä tutkimuksesta. Gefitinibiä saavien potilaiden kohdalla sallittiin siirtyminen avoimeen Aumsega-hoitoon taudin etenemisen jälkeen, mikäli kasvainnäytteet olivat T790M-mutaatiopositiivisia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemättömyysaika (PFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DoR).

AENEAS-tutkimuksessa kokonaispopulaation demografiset piirteet ja taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa seuraavat: mediaani-ikä (59,3 vuotta), ≥ 65 -vuoden ikä (31,5 %), naissukupuoli (62,7 %), tupakointi (ei koskaan) (69,9 %), aasialainen (100 %), kasvaimen levinneisyysaste IIIB (6,8 %), kasvaimen levinneisyysaste IV (93,2 %), kasvaimen tyyppi: adenokarsinoma (98,1 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka (PS) 1 (74,8 %), keskushermostometastaaseja (26,8 %). Tutkimukseen otetuista potilaista 65,5 %:lla oli Ex19DEL-mutaatio ja 34,5 %:lla L858R-mutaatio. Demografiset piirteet ja taudin ominaisuudet olivat hoitoryhmissä yleisesti ottaen hyvässä tasapainossa.

Ensisijaisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisupiste 15. tammikuuta 2021) Aumsega-valmisteen osoitettiin parantaneen tutkijan arvioimaa PFS:ää tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkityksellisesti enemmän kuin gefitinibi (mediaani 19,1 kuukautta ja vastaavasti 9,7 kuukautta;

¹ Kudos- ja plasmanäytteiden EGFR-geenin eksoneissa 18, 19, 20 ja 21 olevien mutaatioiden tunnistamiseen käytettiin cobas® EGFR -mutaatiotestin versiota 2. Reaaliaikaista polymeerasiketjureaktio (PCR) -testiä käytettiin diagnostisena rinnakkaismenetelmänä valittaessa NSCLC:tä sairastavia tutkittavia hoidettavaksi EGFR-tyrosiinkinikaasin estäjillä.

vaarasuhde (HR) = 0,46; 95 %:n luottamusväli: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). Ensisijaisen analyysin ajankohtana seurannan mediaanikesto oli Aumsega-ryhmässä 20,5 kuukautta ja gefitinibiryhmässä 20,7 kuukautta.

Päivitetystä analyysistä tiedonkeruun katkaisupiste oli 6. elokuuta 2021, ja sen tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin tulosten kanssa. Seurannan mediaanikesto oli aumolertinibiryhmässä 26,2 kuukautta ja gefitinibiryhmässä 26,3 kuukautta. Taulukossa 3 esitetään päivitettyt tiedot tutkijan arvioiman PFS:n, ORR:n ja DoR:n osalta.

Taulukko 3. Tutkijan arvioimat tehotulokset AENEAS-tutkimuksessa

Tehon parametri	Aumsega	Gefitinibi
Etenemättömyysaika		
Tutkittavat, joilla oli tapahtumia (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95 %:n CI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektiivinen vasteprosentti [‡]		
ORR, % (95 %:n CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Täydellinen vaste (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Osittainen vaste (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Vasteen kesto [‡]		
DoR:n mediaani kuukausina (95 %:n CI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

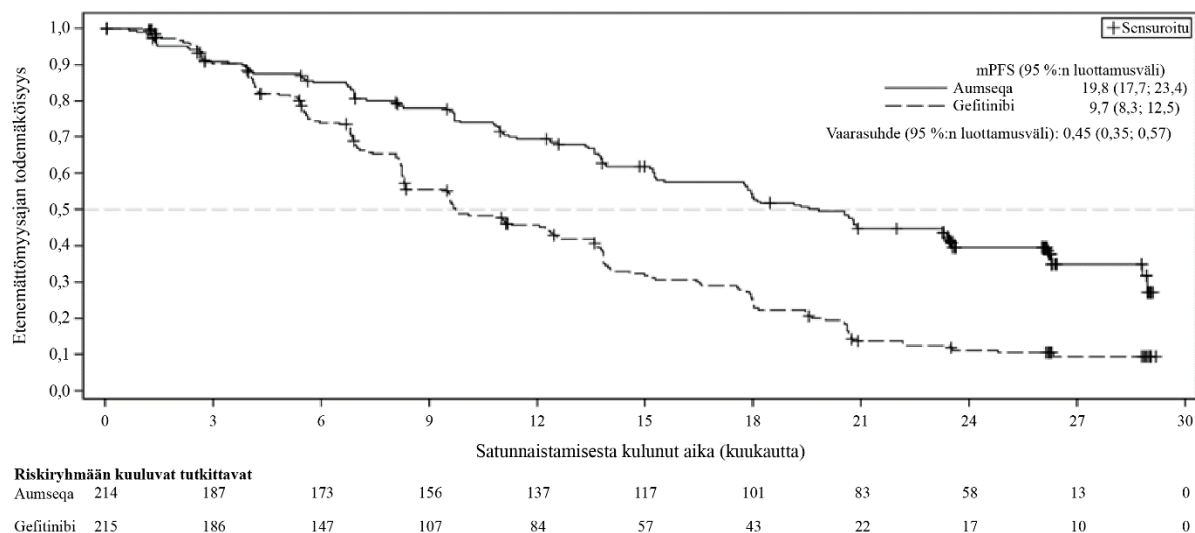
Huomautus: [1] Ositettu Coxin suhteellisen vaaran malli.

CI: luottamusväli, HR: vaarasuhde, NA: ei oleellinen / ei saatavilla

[‡] ORR- ja DoR-tiedot perustuvat vahvistamattomaan vasteeseen.

Kuvassa 1 esitetään Kaplan-Meierin käyrä tutkijan arvioimasta PFS:stä AENEAS-tutkimuksessa.

Kuva 1. Kaplan-Meierin estimaatit tutkijan arvioimasta etenemättömyysajasta (PFS) AENEAS-tutkimuksessa ^{*§}



^{*}Koko analysoitava joukko (FAS)

[§]. Tiedonkeruun katkaisupäivä (DCO) on 6. elokuuta 2021

Myöhemmin tehdyssä analyysissä tiedonkeruun katkaisupiste oli 30. syyskuuta 2022, ja siinä yhteensä 109 aumolertinibihoitoryhmän tutkittavaa (50,9 %) ja 126 gefitinibihoitoryhmän tutkittavaa (58,6 %) oli kuollut. Päivitetyn tiedonkeruun katkaisupisteen kohdalla kokonaiselossaolon (OS) mediaani oli aumolertinibiryhmässä 39,16 kuukautta ja gefitinibiryhmässä 31,15 kuukautta.

Keskushermostoanalyysi (post-hoc)

106 tutkittavalla 429:stä (Aumseqa-ryhmässä 51:llä ja gefinitibiryhmässä 55:llä) oli lähtötilanteessa tunnistettu ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) vahvistama aivometastaasi. Näiden tutkittavien ryhmässä, pois lukien 7 tutkittavaa, jotka saivat sädehoitoa 3 kuukauden sisällä tutkimushoidon aloittamisesta, ORR oli Aumseqa-ryhmässä 60,4 % (95 %:n luottamusväli: 45,3; 74,2) ja gefinitibiryhmässä 47,1 % (95 %:n luottamusväli: 32,9; 61,5).

Aiemmin hoidettua, EGFR-mutaatioposiitivista, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta NSCLC:tä sairastavat tutkittavat vaiheen 1/2 tutkimuksessa HS-10296-12-01 (APOLLO)

HS-10296-12-01 (APOLLO) -tutkimuksen osio 3 (annoksen laajennus) oli avoin, yhdellä hoitoryhmällä toteutettu tutkimus, jossa Aumseqa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa suositellulla annoksella 110 mg kerran vuorokaudessa arvioitiin T790M-mutaatioposiitivisilla tutkittavilla. Tutkittavien T790M-mutaatioposiitivisuus piti vahvistaa keskitetysti laboratoriotutkimuksella², jossa käytetty biopsianäyte oli otettu taudin edettyä viimeisimmän EGFR TKI -hoidon jälkeen. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli riippumattoman arviointilautakunnan arvioima ORR.

Tutkittavat (n = 244) olivat 27–87-vuotiaita (mediaani 61,0 vuotta, ja 37,3 % tutkittavista oli ≥ 65-vuotiaita) ja saivat Aumseqa-valmistetta kerran vuorokaudessa. Heistä 142 (58,2 %) oli naisia ja 102 (41,8 %) miehiä; 178 (73,0 %) ei ollut koskaan tupakoinut; 4 tupakoi aktiivisesti (1,6 %) ja 62 (25,4 %) oli lopettanut tupakoinnin. Kaikkien tutkittavien kasvaimissa oli T790M-mutaatio, ja 155 tutkittavalla (63,5 %) oli eksonin 19 deleetio, 85 tutkittavalla (34,8 %) L858R-mutaatio ja 4 tutkittavalla (1,6 %) jokin muu EGFR-mutaatio. ECOG PS -pistearvo oli 85 tutkittavalla (34,8 %) 0 ja 159 tutkittavalla (65,2 %) 1. Aivometastaaseja oli 90 tutkittavalla (36,9 %).

Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima ORR oli ensisijaisessa analyysissä 65,6 % (95 %:n luottamusväli: 59,2; 71,5). Kun pitkäkestoista seurantaa jatkettiin ensisijaisen analyysin jälkeen vielä 31 kuukautta, riippumattoman arviointilautakunnan arvioima ORR oli 68,9 % (95 %:n luottamusväli: 62,6; 74,6). Pitkäaikaيسانalyysissä riippumattoman arviointilautakunnan raportoitu DoR:n mediaani oli 15,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 12,9; 16,6).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Aumseqa-valmisteen käytöstä keuhkosyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu aumolertinibi imeytyi nopeasti, ja plasman huippupitoisuuden mediaani oli 4–6 tuntia kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Sen ensisijaisen aktiivisen metaboliitin, HAS-719:n, huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 4–6 tuntia annoksen jälkeen toistuvassa annostelussa. Aumolertinibin ja HAS-719:n altistukset (AUC) ja C_{max}-arvot suurenevät 55–220 mg:n annosalueella hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen. Aumolertinibin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 8 vuorokaudessa, ja AUC-arvossa tapahtui noin 1,8-kertaista kumuloitumista, kun lääkettä otettiin kerran vuorokaudessa. HAS-719:n vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 15 vuorokaudessa, ja AUC-arvossa tapahtui noin 4,6-kertaista kumuloitumista, kun aumolertinibia otettiin kerran vuorokaudessa.

² Kudos- ja plasmanäytteiden EGFR-geenin eksoneissa 18, 19, 20 ja 21 olevien mutaatioiden tunnistamiseen käytettiin cobas® EGFR -mutaatiotestin versiota 2. Reaaliaikaista PCR-testiä käytetään lääkehoidon ja diagnostiikan yhdistävänä (companion diagnostic, CDx) laitteena, joka auttaa valitsemaan NSCLC-potilaat hoitoon EGFR-tyrosiinkinasiin estäjillä.

Taulukossa 5 esitetään aumolertinibin ja HAS-719:n farmakokineettiset parametrit toistuvassa annostelussa.

Taulukko 5. Aumolertinibin ja HAS-719:n farmakokineettiset parametrit toistuvassa annostelussa aumolertinibin annostuksella 110 mg suun kautta NSCLC:tä sairastavilla aikuisilla

Parametri*	Aumolertinibi Keskiarvo (% CV) (N = 237)	HAS-719 Keskiarvo (% CV) (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)

* Perustuu tilamallittomaan analyysiin vaiheen 1/2 tutkimuksen osasta 3 (annoksen laajentamisosa)

AUC_{tau} = plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue nollapisteestä annosvälin loppuun asti, C_{max} = enimmäispitoisuus,

C_{min} = pienin pitoisuus, CV = vaihtelukerroin

Ruoan vaikutukset

Kliinis-farmakokineettisen tutkimuksen perusteella ruoka ei muuta aumolertinibin hyötyosuutta kliinisesti merkittävästi (AUC suureni 20 % [90 %:n luottamusväli: 10, 30] ja C_{max}-arvossa ei tapahtunut muutosta).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella aumolertinibin näennäinen jakautumistilavuus NSCLC:tä sairastavilla tutkittavilla oli vakaassa tilassa 875 l. Aumolertinibi ja HAS-719 sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin *in vitro* (≥ 99,5 %). Aumolertinibin osoitettiin sitoutuvan sekä albumiiniin että happamaan α-glykoproteiiniin pitoisuudesta riippumattomasti kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina *in vitro*. Aumolertinibin veri/plasma-suhde ihmisillä oli < 1, mikä viittaa rajalliseen jakautumiseen punasoluihin.

Biotransformaatio

Aumolertinibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -isoentsyymien CYP3A4 välityksellä ja vähäisemmässä määrin CYP3A5:n, CYP1A2:n ja CYP2A6:n välityksellä. HAS-719 on N-demetylaation kautta muodostuva aktiivinen, merkittävä metaboliitti verenkierrossa.

Eliminaatio

Kun ihmisille annettiin 110 mg:n kerta-annos aumolertinibia suun kautta, noin 85 % annetusta annoksesta erittyi ulosteeseen aumolertinibina ja metaboliitteina, ja noin 5 % annoksesta erittyi virtsaan. Aumolertinibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 31 tuntia ja HAS-719:n noin 55 tuntia.

Muuta tietoa lääkkeiden yhteisvaikutuksista (DDI)

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että aumolertinibi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n ja MATE2-K:n substraatti.

In vitro -tutkimusten perusteella aumolertinibi ei estänyt OATP1B3:n, OAT3:n, MATE2-K:n tai sappisuolapumpun (BSEP) toimintaa. Aumolertinibi on orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP)1B1:n, orgaanisten anionien kuljettaja (OAT)1:n ja OCT2:n heikko estäjä *in vitro*. Kun otetaan huomioon aumolertinibin C_{max}-arvo annoksella 110 mg kerran vuorokaudessa, aumolertinibin ja OATP1B1:n, OAT1:n ja OCT2:n substraattien välisten yhteisvaikutusten ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä.

In vitro -tutkimusten perusteella aumolertinibi on P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

In vitro -tutkimusten perusteella aumolertinibi on BCRP:n estäjä, mutta aumolertinibin ja BCRP:n substraattien välisten yhteisvaikutusten ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen (PBPK) analyysin perusteella.

Yhteisvaikutukset lääkkeitä metaboloivien entsyymien kanssa

In vitro -tutkimusten perusteella aumolertinibi ei estänyt merkittävien ihmisen sytokromi P450 -entsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 [2 substraattia]) toimintaa.

In vitro aumolertinibi indusoi CYP1A2:n ilmentymistä, mutta tällä vaikutuksella ei odoteta olevan kliinistä merkitystä. *In vitro* aumolertinibi indusoi CYP3A4:n ilmentymistä ja oli ajasta riippuvainen CYP3A:n estäjä. Aumolertinibi pienensi midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) altistusta kliinisessä tutkimuksessa noin 27 %, ja siksi sen katsotaan olevan heikko CYP3A:n indusori (ks. kohta 4.5).

Aumolertinibin havaittiin olevan UGT1A1:n ja UGT2B7:n estäjä *in vitro*. Kun otetaan huomioon vakaan tilan C_{max} -pitoisuudet 110 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen, tällä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Suolistossa tapahtuvia yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois, mutta niiden kliininen merkitys on tuntematon.

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli, paino ja etninen alkuperä

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei todettu kliinisesti merkitseviä suhteita vakaan tilan altistuksen (AUC_{ss}) ja potilaan iän (vaihteluväli: 27–89 vuotta), sukupuolen (60 % naisia), etnisen taustan tai painon (vaihteluväli: 37–106 kg) välillä.

Suurin osa tutkimuksiin tähän mennessä osallistuneista terveistä vapaaehtoisista ja tutkittavista on ollut etniseltä alkuperältään Han-kiinalaisia. Tiedoissa, jotka saatiin terveillä vapaaehtoisilla tehdystä täydentävästä farmakokineettisestä kerta-annostutkimuksesta, ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittäviä aumolertinibin farmakokinetiikan eroja kiinalaisten ja muiden kuin kiinalaisten (mukaan lukien valkoihoiset, tummaihoiset/afroamerikkalaiset ja espanjalaistaustaiset/latinalaisamerikkalaiset) tutkittavien välillä. NSCLC:tä sairastavilla eurooppalaisilla tutkittavilla tehdyssä vakaan tilan farmakokineettisessä lisätutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä aumolertinibin ja sen HAS-719-metaboliitin farmakokinetiikan eroja kiinalaisten ja muiden kuin kiinalaisten (valkoihoisten) tutkittavien välillä.

Maksan vajaatoiminta

Maksametabolia on aumolertinibin pääasiallinen puhdistumareitti, ja CYP3A4 on tärkein aumolertinibin biotransformaatiota katalysoiva entsyymi. Kliinisissä tutkimuksissa C_{max} pieneni keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla enintään 54 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 64 %, ja AUC pieneni keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla enintään 31 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 50 % terveisiin verrokkeihin verrattuna. Lievää (Child-Pugh -luokka A), keskivaikeaa (Child-Pugh -luokka B) tai vaikeaa (Child-Pugh -luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ei kuitenkaan todettu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia vapaan aumolertinibin altistuksessa.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella maksan toiminnan (jota arvioitiin seuraavien maksan toimintaa kuvaavien markkerien perusteella: ASAT, ALAT, albumiini, kokonaisbilirubiini ja National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG] -työryhmän maksan vajaatoimintaluokka) ei havaittu vaikuttavan aumolertinibialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella aumolertinibin munuaispuhdistuma on hyvin pieni. Näin ollen heikentyneen munuaisten toiminnan ei odoteta muuttavan aumolertinibin farmakokinetiikkaa.

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä aumolertinibi- ja HAS-719-altistukset olivat samaa luokkaa lievää munuaisten vajaatoimintaa ($60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$) tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($30 \leq \text{CLcr} \leq 60 \text{ ml/min}$) sairastavilla tutkittavilla ja potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$). Aumolertinibia ei ole arvioitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja/tai koirilla tehtyjen, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten pääasialliset löydökset koskivat ihoon, maha-suolikanavaan, suuhun, silmiin, urosten rintarauhaseen, maksaan ja keuhkoihin kohdistuvia vaikutuksia, jotka olivat yhdenmukaisia EGFR:n eston farmakologian kanssa. Todettujen löydösten perusteella ei voitu määritellä turvallisuusmarginaaleja suhteessa kliinisesti merkitykselliseen altistukseen. Kohde-eliimiin kohdistuvat haitat siedetyillä annoksilla korjaantuivat joko täysin tai osittain kroonisen toksisuuden toipumisjakson aikana tai sen lopussa.

Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että aumolertinibi ja sen metaboliitti (HAS-719) estävät h-ERG-kanavan toimintaa, eikä QTc-aikaa pidentäviä vaikutuksia voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aumolertinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittivat, että aumolertinibin ei odoteta olevan fototoksinen.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, jossa annostelu aloitettiin ennen implantaatiota, annoksella 100 mg/kg todettiin keltarauhasten, implantaatiokohtien ja elävien sikiöiden määrän vähenemistä ja implantaation jälkeisen alkiokuolleisuuden lisääntymistä. Siittiöiden parametreissa ei havaittu hoitoon liittyviä muutoksia. Kun otetaan huomioon, että joidenkin julkaistujen tietojen mukaan hedelmällisyys on alentunut hiirillä, joilta puuttuu EGFR:n ilmentyminen, aumolertinibihoito saattaa heikentää naaraiden hedelmällisyyttä. Vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ei ole todettu annoksella 30 mg/kg saavutetuilla altistustasoilla, jotka ovat verrattavissa potilaiden altistukseen suurimmalla suositellulla annoksella.

Rotilla tehdyssä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa aumolertinibiin liittyviä vaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen ei todettu enintään 100 mg/kg annoksilla (vastaa 3,4-kertaista kliinistä altistusta suurimmalla ihmisille suositellulla annoksella saavutettavaan altistukseen nähden).

Kaniineilla tehdyssä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa eläimet saivat annoksia 5–30 mg/kg/vrk, joilla saavutettava altistus oli pienempi (0,1–0,6-kertainen) kuin suurimmalla ihmisille suositellulla annoksella saavutettava altistus. Emoon kohdistuvaa toksisuutta todettiin kaikilla annostasoilla. Erityisesti emojen kuolemia ja tiineyden keskeytymisiä todettiin annostasolla $\geq 15 \text{ mg/kg}$ ja ennenaikaisia synnytyksiä annostasolla 30 mg/kg. Sikiökuolemia havaittiin kaikilla annostasoilla, ja annoksella 30 mg/kg elävien sikiöiden määrä pieneni. Sikiöiden tutkimuksissa havaittiin hoitoon liittyviä vaikutuksia sikiöiden rintalastan kehitykseen (heikentynyttä luutumista kaikilla annoksilla ja rintalastan luuosien määrän pienenemistä annoksella $\geq 15 \text{ mg/kg}$) ja valtimopuuston poikkeavuuksien lisääntymistä (kaikilla annoksilla).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Laktoosi
Natriumstearyylifumaraatti (E485)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispullossa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen, suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on alumiininen lämpöinduktiosinetoitu turvasuljin, piidioksidigeeliä sisältävä kuivatusainesäiliö ja valkoisesta polypropeenista (PP) valmistettu korkki.

Yksi pullo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksi kotelo sisältää yhden pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aumsepa 55 mg tabletit, kalvopäällysteiset
aumolertinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää aumolertinibimesilaattia määrän, joka vastaa 55 mg aumolertinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivatusainetta ei saa niellä eikä poistaa pullosta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispullossa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/2006/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

aumseqa 55 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aumsepa 55 mg tabletit, kalvopäällysteiset
aumolertinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää aumolertinibimesilaattia määrän, joka vastaa 55 mg aumolertinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispullossa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/2006/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aumseqa 55 mg kalvopäällysteiset tabletit aumolertinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aumseqa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aumseqa-valmistetta
3. Miten Aumseqa-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aumseqa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aumseqa on ja mihin sitä käytetään

Aumseqa-valmisteen vaikuttava aine on aumolertinibi, joka kuuluu proteiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen syöplälääkkeiden ryhmään. Aumseqa-valmistetta käytetään ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien aikuisten hoitoon silloin, kun EGFR:ää (epidermaalisen kasvutekijän reseptori) koodaavassa geenissä on tiettyjä muutoksia (mutaatioita).

Aumseqa-valmistetta käytetään, jos syöpä on paikallisesti edennyt tai levinnyt muualle elimistöön. Sitä voidaan käyttää:

- ensimmäisenä syöplälääkkeenä, jos syövässä on aktivoivia EGFR-mutaatioita, tai
- jos olet jo saanut muita proteiinikinaasin estäjiä ja syöpäsi on EGFR T790M - mutaatiopositiivinen.

Miten Aumseqa vaikuttaa

Keuhkosyöpäsoluissa EGFR-proteiinin toiminta on usein geenimutaatioiden takia yliaktiivista, mikä johtaa syöpäsolujen hallitsemattomaan kasvuun. Aumseqa vaikuttaa salpaamalla EGFR:ää, jossa on tiettyjä mutaatioita. Tämä voi hidastaa keuhkosyövän kasvua tai pysäyttää sen. Se voi myös auttaa pienentämään kasvaimen kokoa.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen toiminnasta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aumseqa-valmistetta

Älä ota Aumseqa-valmistetta

- jos olet allerginen aumolertinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tai on ollut:
 - o sydämen rytmihäiriö, kuten epätavallisen nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke tai tila, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi
 - o verisukulaaisia, joilla on ollut epätavallisen nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke tai jotka ovat menehtyneet äkillisesti sydänvaivojen takia.

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin edellä mainituista koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Aumseqa-valmistetta, jos:

- sinulla on ollut tulehdus keuhkoissa
- sinulla on ollut sydänvaivoja tai korkea verenpaine – lääkäri seuraa vointiasi huolellisesti
- sinulla on ollut tukos verisuonessa
- sinulla on aiemmin ollut munuais- tai maksasairaus – lääkäri määrää kokeita, joilla mitataan munuaisten ja maksan toimintaa, ja voi jatkaa niiden seuranta hoidon aikana.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat tätä lääkettä.

Kun käytät tätä lääkettä, kerro lääkärille välittömästi, jos:

- sinulla esiintyy äkillisiä hengitysvaikeuksia, joihin liittyy yskää tai kuumetta
- sinulla esiintyy nopeaa tai epäsäännöllistä sydämen sykettä, heitehuimausta, pyörryttävää oloa, epämiellyttävää tunnetta rinnassa, hengenahdistusta, tai jos pyörryt
- sinulla esiintyy rajua ripulia tai oksentelua
- sinulla esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta, käsivarsien tai jalkojen liikuttamisvaikeuksia, virtsasi värjäytyy tumman teen väriksi tai virtsaaminen vähenee. Nämä voivat olla merkkejä vaikea-asteisesta lihastulehduksesta

Lapset ja nuoret

Älä anna Aumseqa-valmistetta lapsille tai nuorille, sillä ei tiedetä, onko Aumseqa turvallinen ja tehokas alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Aumseqa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Aumseqa voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkin muut lääkkeet voivat myös muuttaa Aumseqa-valmisteen vaikutusta.

Aumseqa voi vaikuttaa siihen, miten hyvin seuraavat lääkkeet vaikuttavat ja/tai lisätä näiden lääkkeiden haittavaikutuksia, tai nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Aumseqa-valmisteen haittavaikutuksiin. Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta käyttämistäsi lääkkeitä, etenkin seuraavista:

- verapamiili – käytetään korkean verenpaineen hoitoon ja rintakivun hallintaan
- posakonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- ritonaviiri, kobisistaatti, nelfinaviiri, lopinaviiri – käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV) / AIDSin hoitoon
- klaritromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- dabigatraani – käytetään verihyytymien ehkäisyyn
- feksofenadiini – käytetään allergiaoireiden hoitoon
- digoksiini – käytetään epäsäännöllisen sydämen sykkeen tai muiden sydänvaivojen hoitoon

- kolkisiini – käytetään kihtioireiden lievittämiseen
- nefatsodoni – käytetään masennuksen hoitoon
- metformiini – käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Aumseqa-valmisteen tehoa. Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta käyttämästäsi lääkkeistä:

- natriumfenytoini, karbamatsipiini, fenobarbitaali – käytetään kouristusk kohtausten hoitoon
- rifampisiini, rifabutiini – käytetään tuberkuloosin ja bakteeriperäisen aivokalvotulehduksen hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- bosentaani – käytetään korkean keuhkoverenpaineen hoitoon
- mitotaani – käytetään Cushingin taudin hoitoon
- efavirensi – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon.

Jos käytät mitä tahansa edellä mainituista lääkkeistä, kerro siitä lääkärillesi ennen kuin otat Aumseqa-valmistetta.

Lääkäri keskustele kanssasi sopivista hoitovaihtoehdoista.

Aumseqa ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista Aumseqa-hoidon aikana, koska se voi lisätä haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Koska on olemassa riski, että Aumseqa vahingoittaa syntymätöntä lasta, et saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Aumseqa-hoidon aikana ja 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen poistuminen elimistöstä voi kestää jonkin aikaa.

Aumseqa voi heikentää ehkäisytablettien tehoa. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivimmista ehkäisy menetelmistä.

Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille. Lääkäri päättää, voitko jatkaa Aumseqa-valmisteen ottamista.

Imetys

Älä imetä tämän lääkehoidon aikana. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, erittyykö lääke maitoon ja onko se vauvalle vaaraksi. Imetys on lopetettava Aumseqa-hoidon ajaksi ja kunnes Aumseqa-hoidon päättymisestä on kulunut 4 viikkoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aumseqa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sinulla voi esiintyä väsymystä ja heitehuimausta. Jos sinulla esiintyy väsymystä ja/tai heitehuimausta, älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin oireet ovat hävinneet.

Aumseqa sisältää laktoosia

Aumseqa sisältää laktoosia (eräs sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Aumseqa sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per vuorokausiannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aumseqa-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suositteltu annos on kaksi 55 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi tarvittaessa pienentää annoksen yhteen 55 mg:n tablettiin vuorokaudessa tai keskeyttää hoidon tilapäisesti. On tärkeää, että kerrot lääkärille sinulla esiintyvistä haittavaikutuksista.

Miten tätä lääkettä otetaan

- Aumseqa-tabletit otetaan suun kautta.
- Nielaise tabletti kokonaisena veden kanssa. Älä murskaa tai pureskele tabletteja, sillä ne on suunniteltu nieltäväksi kokonaisina.
- Tabletit voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Ota Aumseqa joka päivä suurin piirtein samaan aikaan.

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos tablettien nieleminen on sinulle vaikeaa.

Jos otat enemmän Aumseqa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, kerro siitä välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Aumseqa-valmistetta

Jos annos unohtuu, ota se heti, kun muistat asian. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on kuitenkin alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (eli kahta 2 tabletin annosta) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Aumseqa-valmisteen oton

On tärkeää, että otat tätä lääkettä joka päivä niin kauan, kuin lääkärisi on määrännyt.

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista, lopeta lääkkeen ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon:

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Keuhkotulehdus. Aumseqa voi aiheuttaa keuhkotulehduksen (interstitiaalisen keuhkosairauden, pneumoniitin), joka voi joskus johtaa kuolemaan. Oireita voivat olla esimerkiksi:
 - o äkilliset hengitysvaikeudet, joihin liittyy yskää tai kuumetta
 - o hengenahdistus, jota esiintyy levossa tai joka pahenee rasituksessa
 - o sitkeä kuiva yskä.

- Veritulpat. Aumseqa voi aiheuttaa keuhkoveritulpan (keuhkoembolian). Oireet voivat olla hyvin vaihtelevia, ja niitä voivat olla esimerkiksi:
 - o hengenahdistus
 - o rintakipu
 - o veriyskökset.

Veritulppia voi muodostua myös muualle kehoon. Merkkejä ja oireita ovat esimerkiksi:

- o nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
 - o pyörryttävä olo
 - o liikkahikoilu
 - o kuume
 - o säären kipu tai turvotus
 - o nihkeä iho.
- Sydämen rytmin muutokset. Aumseqa voi vaikuttaa sydämen sähköiseen toimintaan, mikä voi joillakin ihmisillä kehittyä mahdollisesti vakavaksi sydänsairaudeksi. Tämä voi aiheuttaa seuraavia:
 - o hyvin nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke, joka johtaa pyörtymiseen
 - o heitehuimaus
 - o pyörryttävä olo
 - o epämiellyttävä tunne rinnassa
 - o hengenahdistus
 Sydämen rytmin ongelmien riski voi olla suurempi henkilöillä, joilla on jo jokin sydänsairaus tai jotka käyttävät muita lääkkeitä.
 - Lihastulehdus ja lihasvaurio. Aumseqa voi aiheuttaa lihaskudoksen tulehdusta tai hajoamista, joka voi puolestaan johtaa munuaisvaurioon. Lihasvaurion oireita ovat esimerkiksi:
 - o selittämätön lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous
 - o käsivarsien tai jalkojen liikuttamisvaikeudet
 - o tumman teen värinen virtsa
 - o tai vähentynyt virtsaaminen.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- *Sydämen vajaatoiminta tai sydänlihaksen häiriö.* Aumseqa voi vaikuttaa sydämen pumppaustoimintaan. Merkkejä ja oireita ovat esimerkiksi:
 - o nopeutunut sydämen syke
 - o hengenahdistus levossa
 - o väsymys ja uupumus
 - o säärtien, nilkkojen ja jalkaterien turvotus.

Näiden sydänongelmien riski voi olla suurempi henkilöillä, joilla on jo jokin sydänsairaus tai jotka käyttävät muita lääkkeitä.

Jos huomaat mitä tahansa edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista, lopeta Aumseqa-valmisteen ottaminen ja ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- maksaentsyymiarvojen poikkeavuudet, kuten suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) ja suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) – näiden entsyymien pitoisuus veressä on normaalisti pieni, ja sen suurentuminen voi viitata maksan toimintahäiriöön tai maksavaurioon
- anemia – tila, jossa elimistössä ei ole riittävästi terveitä punasoluja kuljettamaan tarpeeksi hapetta elimistön kudoksiin
- yskä, nenän vuotaminen, sivuonteloiden, nielurisojen tai nielun tulehduksesta johtuva kurkkukipu

- kirvely virtsatessa, tihentynyt virtsaaminen, tihentynyt virtsaamistarve, kipu tai paineen tunne selässä tai alavatsalla, verta virtsassa, samea, tumma tai oudon tai voimakkaan hajuinen virtsa, jossa voi joskus olla verta
- pienentynyt verihiutalearvo – verihiutaleet ovat veren hyytymiseen osallistuvia verisoluja
- pienentynyt valkosoluarvo – pienentynyt tauteja torjuvien solujen määrä
- ripuli
- suurentunut veren bilirubiiniarvo – tämä voi olla merkki maksan toimintahäiriöstä tai maksavauriosta
- suurentunut veren kreatiinikinaasiarvo (CK), joka voi olla merkki lihasvauriosta
- suurentunut veren kreatiniiniarvo, joka voi olla merkki munuaisten toimintahäiriöstä
- pienentynyt veren natrium- tai kaliumarvo, joka voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, päänsärkyä, sekavuutta, levottomuutta ja ärtyneisyyttä, lihasheikkoutta, lihaskramppeja, kooman tai kouristuskohtauksia
- suun haavaumat
- ihottuma
- kutina – epämiellyttävä tunne iholla, joka aiheuttaa halun raapia
- oksentelu.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- normaalia korkeampi verenpaine
- poikkeavan suuri veren virtsahappopitoisuus, joka voi aiheuttaa nivelten turvotusta ja kipua
- vähentynyt ruokahalu
- kuivat silmät, näön hämärtyminen
- suurentunut veren laktaattidehydrogenaasiarvo – voi olla merkki jonkinlaisesta kudოსvauriosta tai sairaudesta
- suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo, joka voi viitata maksan, haiman tai munuaisten toimintahäiriöön
- pienentynyt lymfosyyttiarvo – pienentynyt valkosoluarvo, joka voi heikentää elimistön kykyä torjua infektioita
- pahoinvointi
- suurentunut virtsan proteiinipitoisuus, joka voi aiheuttaa virtsan vaahtoamista ja olla merkki munuaisten toimintahäiriöstä
- kuiva iho
- kutiseva, punoittava ihottuma
- kynnivierusihon turvotus ja märkiminen, kynsien paksuuntuminen tai värimuutokset
- keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume – keuhkojen infektio
- sidekalvotulehdus – silmien infektio.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- epämiellyttävä tunne silmässä tai vierasesineen tunne silmässä
- silmien punoitus
- silmänvalkuaisten muutokset, jotka aiheuttavat näön sumenemista
- silmäluomen/silmäluomien turvotus
- punoittavat ja aristavat kyhmyt iholla
- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, turvotus ja kipu
- näppylät tai märkärakkulat karvan tai karvatupen ympärillä.

Ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos havaitset minkä tahansa edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aumsega-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispullossa. Herkkä kosteudelle.

Tablettipullossa pitäisi olla kuivatusainesäiliö, joka auttaa pitämään tabletit kuivina. Jos se puuttuu tai korkin alla oleva alumiinisinetti on avattu tai rikki, kun pullo avataan ensimmäisen kerran, ota yhteyttä apteekkihenkilökuntaan ja kysy neuvoa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aumsega sisältää

- Vaikuttava aine on aumolertinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää aumolertinibimesilaattia määrän, joka vastaa 55 mg:aa aumolertinibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa (E460), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), laktoosi, natriumstearyylifumaraatti (E485), magnesiumstearaatti (E572), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki (E553b) ja keltainen rautaoksidi (E172) (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset tabletit ovat 7 mm:n kokoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia ja keltaisia ja niissä on toisella puolella painatus ”E1” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Yksi kotelo sisältää yhden muovipullon, jossa on 60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivatusainesäiliö. Kuivatusainetta ei saa niellä. Kuivatusainetta ei saa poistaa pullosta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu> ja Saksan verkkosivulla.