

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Aumseqa 55 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur aumolertinib mesilat sem jafngildir 55 mg af aumolertinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15,3 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósugul, 7 mm, kringlótt tafla án forðaverkunar, ígreipt með „E1“ á annarri hliðinni og slétt á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aumseqa sem einlyfjameðferð er ætlað til:

- fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer, NSCLC), með æxli sem hafa stökkbreytingarnar úrfelling í táknröð 19 eða útskipting í táknröð 21 (L858R) í vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (EGFR) (val á sjúklingi byggt á lífmerkjum, sjá kafla 4.2).
- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið NSCLC og með T790M stökkbreytingu í EGFR (val á sjúklingi byggt á lífmerkjum, sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja meðferð með Aumseqa.

Val á sjúklingi

Meta skal stöðu EGFR stökkbreytinga í æxlis- eða plasmasynum með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD) sem ætlað er til notkunar í þessum tilgangi. Ef CE-merkt IVD-greiningartæki er ekki tiltækt þarf að nota annað fullgilt próf (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Aumseqa er 110 mg (2 töflur af 55 mg) einu sinni á dag.

Halda skal lyfjagjöf áfram fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Aumsega gleymist skal taka hann samdægurs um leið og sjúklingurinn man eftir því. Hins vegar, ef næsti skammtur er áætlaður innan 12 klukkustunda, verður að sleppa skammtinum sem gleymdist. Sjúklingurinn má ekki taka tvo skammta samtímis til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.

Lenging QTc-bils

Taka þarf hjartalínurit (EKG) áður en meðferð er hafin, að minnsta kosti einu sinni á fyrstu 3 vikum meðferðar og reglulega eftir það, eftir því sem klínískt tilefni er til. Meðhöndla þarf frávík á QTc-bili tafarlaust (sjá töflu 1 og kafla 4.4).

Hjartabilun

Hafa skal eftirlit með hjartastarfsemi hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma og sjúkdóma sem geta haft áhrif á útfallsbrot vinstra slegils (LVEF), að minnsta kosti með mati á útfallsbroti vinstra slegils áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð með Aumsega stendur (sjá kafla 4.4).

Samtímisgjöf með öflugum CYP3A4 hemlum

Ef ekki er hægt að forðast samtímisnotkun öflugra CYP3A4 hemla (eins og greipaldinsafa, klaritrómýsíns, ítrakónasóls eða lopinavírs), skal minnka skammtinn af Aumsega úr 110 mg í 55 mg (sjá kafla 4.5).

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Nauðsynlegt kann að vera að gera hlé á skömmtun og/eða minnka skammta eða hætta meðferð til frambúðar, allt eftir einstaklingsbundnu öryggi og þoli.

Ef nauðsynlegt er að minnka skammtinn, skal minnka hann úr 110 mg (2 töflur) í 55 mg (1 tafla) einu sinni á dag.

Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum vegna aukaverkana eru gefnar í töflu 1.

Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á Aumsega skömmtum vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki	Breyting á skömmtum
Millivefslungnasjúkdómur	Hvaða stig sem er	Hættið meðferð með Aumsega til frambúðar.
Lenging QTc-bils	Lenging QTc-bils > 480 til ≤ 500 msek. (2. stig)	Gerið hlé á gjöf Aumsega í allt að 2 vikur. Ef QTc-bil hefur ekki gengið til baka í ≤ 480 msek. skal hætta notkun Aumsega til frambúðar. Ef QTc-bil gengur til baka í ≤ 480 msek. eða innan við 30 msek. frá upphafsgildi skal hefja meðferð á ný með 110 mg. Hafið eftirlit með hjartalínuriti að minnsta kosti vikulega í 2 vikur þegar QTc-bil hefur gengið til baka í ≤ 480 msek. Hafið eftirlit með gildum blóðsalta og gefið uppbótarskammta eftir því sem klínískt tilefni er til.

		Endurskoðið og aðlagið samhliða gjöf lyfja sem vitað er að hafa áhrif á lengingu QTc-bils (sjá kafla 4.5).
	Lenging QTc-bils > 500 msek. eða > 60 msek. frá upphafsgildi (3. stig)	Gerið hlé á gjöf Aumseqa í allt að 2 vikur. Ef QTc-bil hefur ekki gengið til baka í ≤ 480 msek. eða innan við 30 msek. frá upphafsgildi skal hætta notkun Aumseqa til frambúðar. Ef QTc-bil gengur til baka í ≤ 480 msek: • hefjið meðferð á ný með 110 mg skammti við fyrsta tilvik. • hefjið meðferð á ný með 55 mg skammti við annað tilvik eða fyrsta tilvik hjá sjúklingum með áhættuþætti (sjá kafla 4.4). Hættið notkun Aumseqa til frambúðar ef einkenni/teikn koma fram á ný við minnkaðan skammt (55 mg). Hafið eftirlit með hjartalínuriti að minnsta kosti vikulega í 2 vikur eftir að QTc-bil hefur gengið til baka í ≤ 480 msek. Hafið eftirlit með gildum blóðsalta og gefið uppbótarskammta eftir því sem klínískt tilefni er til. Endurskoðið og aðlagið samhliða gjöf lyfja sem vitað er að hafa áhrif á lengingu QTc-bils (sjá kafla 4.5).
	Lenging í tengslum við <i>torsade de pointes</i> , margbreytilegan sleglahraðslátt eða teikn/einkenni um aðrar verulegar takttruflanir í hjarta.	Hættið meðferð með Aumseqa til frambúðar.
Hjartabilun	Einkennalaus, algild (absolute) lækun LVEF > 10% frá upphafsgildi eða komið undir 50%	Gerið hlé á gjöf Aumseqa í allt að 2 vikur. Ef LVEF gengur til baka að upphafsgildi eða $\geq 50\%$: • hefjið meðferð á ný með 110 mg skammti við fyrsta tilvik. • hefjið meðferð á ný með 55 mg skammti við annað tilvik. Hættið notkun Aumseqa til frambúðar ef einkenni/teikn koma fram á ný við minnkaðan skammt (55 mg).
	Hjartabilun með einkennum	Hættið meðferð með Aumseqa til frambúðar.
	3. stig með einkennum frá vöðvum (t.d. eymsli í	Gerið hlé á gjöf Aumseqa í allt að 2 vikur.

Hækkun kreatínkínasa (CPK) í blóði / rákvöðvalýsa	vöðvum, vöðvakippir eða vöðvaverkir)	Ef einkenni frá vöðvum hjaðna og hækkun kreatínkínasa er ≤ 3. stig: • hefjið meðferð á ný með 110 mg skammti við fyrsta tilvik. • hefjið meðferð á ný með 55 mg við annað tilvik. Hættið notkun Aumsega til frambúðar ef einkenni/teikn koma fram á ný við minnkaðan skammt (55 mg). Ef einkenni frá vöðvum hjaðna ekki og hækkun kreatínkínasa gengur ekki til baka ≤ 2. stig skal hætta notkun Aumsega til frambúðar.
	4. stig með eða án einkenna frá vöðvum (t.d. eymsli í vöðvum, vöðvakippir eða vöðvaverkir)	Gerið hlé á gjöf Aumsega í allt að 2 vikur. Ef einkenni frá vöðvum hjaðna og hækkun kreatínkínasa í blóði er ≤ 3. stig skal hefja meðferð á ný með 55 mg skammti við fyrsta tilvik. Hættið notkun Aumsega til frambúðar ef einkenni/teikn koma fram á ný við þennan skammt. Ef einkenni frá vöðvum ganga ekki til baka og hækkun kreatínkínasa er enn ≥ 3. stig skal hætta notkun Aumsega til frambúðar.
Aðrar aukaverkanir	≥ 3 . stig	Gerið hlé á gjöf Aumsega í allt að 2 vikur. Ef aukaverkun gengur til baka ≤ 2. stig: • hefjið meðferð á ný með 110 mg skammti við fyrsta tilvik • hefjið meðferð á ný með 55 mg skammti við annað tilvik. Hættið notkun Aumsega til frambúðar ef einkenni/teikn koma fram á ný við minnkaðan skammt (55 mg). Ef aukaverkun gengur ekki til baka ≤ 2. stig skal hætta notkun Aumsega til frambúðar.

Stig = Alvarleiki aukaverkana er kvarðaður samkvæmt NCI (National Cancer Institute) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

CPK = kreatínkínasi, EKG = hjartalínurit, LVEF = útfallsbrot vinstri slegils, QTc = leiðrétt QT-bil

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki er þörf á að aðlaga skammta vegna aldurs sjúklings, líkamspýngdar, kyns, þjóðernis eða reykingavenjum (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á klínískum rannsóknum er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A), miðlungs (Child-Pugh flokkur B) eða verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á klínískum rannsóknum og lyfjahvarfagreiningu á þýði (PK) er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Aumolertinib hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CL_C] < 30 ml/mín.) eða lokastigs nýrnasjúkdóm. Gæta skal varúðar við notkun Aumseqa hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og lokastigs nýrnabilun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aumseqa hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Gleypta skal tvær 55 mg töflur heilar með vatni án þess að tyggja þær eða mylja.

Aumseqa á að taka nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi. Lyfið má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðfætt heilkenni lengds QT-bils (sjá kafla 4.4).

Fjölskyldusaga um skyndilegan hjartadauða eða fjölbreytilegar sleglatakttruflanir (sjá kafla 4.4).

QT/QT_C-bil > 500 msek, óháð aðferð til leiðréttingar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mat á stöðu EGFR stökkbreytingar

Þegar notkun Aumseqa er íhuguð sem meðferð fyrir sjúklinga með langt gengið NSCLC, staðbundið eða með meinvörpum, er nauðsynlegt að ákvarða stöðu EGFR stökkbreytinga. Framkvæma skal EGFR stökkbreytingapróf með fullgiltu prófi með því að nota annaðhvort DNA úr æxlivesfjasýni eða æxlis DNA úr blóði (ctDNA) sem fæst úr plasmásýni.

Jákvæð niðurstaða EGFR stökkbreytingar með prófi sem annaðhvort byggir á vefjasýni eða plasmásýni gefur til kynna hæfi til meðferðar með Aumseqa. Hins vegar, ef notað er próf sem byggir á ctDNA úr plasmásýni og niðurstaðan er neikvæð, er ráðlagt að fylgja því eftir með prófi á æxlisvef ef mögulegt er, vegna mögulega falskra neikvæðra niðurstaðna við notkun prófa á plasmásýni. Aðeins skal nota próf með staðfestu notagildi til ákvörðunar á stöðu EGFR stökkbreytinga.

Lenging á QT_C-bili

Lenging á QT_C-bili hefur komið fyrir hjá einstaklingum sem fá meðferð með Aumseqa (sjá kafla 4.8). Tilkynnt var um eitt tilvik skyndilegs hjartadauða í klínískum rannsóknum með Aumseqa.

Þátttakendur með klínískt mikilvæg frávík í hjarta tengd takti og leiðni sem mælt var með hjartalínuriti í hvíld voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum.

Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á lengingu QT-bils, teiknum og einkennum (hjartsláttarónot, sundl, yfirlið eða jafnvel hjartastopp) og ráðleggja þeim að hafa tafarlaust samband við lækni ef slíkt kemur fyrir.

Taka þarf hjartalínurit áður en meðferð er hafin, að minnsta kosti einu sinni á fyrstu 3 vikum meðferðar og reglulega eftir það, eftir því sem klínískt tilefni er til. QT-bil, leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (Qt_c), þarf að vera minna en 480 msek áður en meðferð er hafin og ef óeðlilegt QT-bil er til staðar, þurfa læknar að endurmeta vandlega ávinning/áhættu af því að hefja meðferð með Aumsega (sjá kafla 4.3). Ef lenging QT_c-bils er á bilinu 480 til 500 msek., má aðeins hefja meðferð með Aumsega í undantekningartilvikum og að viðhöfðu nánú eftirliti.

Ráðlagt er að hætta meðferð og aðlaga skammta hjá sjúklingum sem fá staðfesta lengingu QT_c-bils > 480 msek (sjá kafla 4.2). Hætta skal meðferð með Aumsega til frambúðar hjá sjúklingum með lengingu QT_c-bils sem fá einkenni eða teikn um verulegar taktruflanir, þar á meðal en takmarkast ekki við *torsade de pointes* og sleglahraðslátt, og veita þeim hefðbundna meðferð án tafar.

Samhliða gjöf lyfja sem vitað er að lengja QT_c-bil getur aukið hættuna á lengingu QT_c-bils og slíkt þarf að forðast ef mögulegt er meðan á meðferð með Aumsega stendur. Meðhöndla skal sjúklinga með varúð og hafa náð eftirlit með þeim með tilliti til lengingar QT_c-bils ef annar viðeigandi valkostur er ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8).

Taka skal hjartalínurit (EKG) og mæla blóðsölt reglulega hjá sjúklingum með hjartabilun, frávik í blóðsöltum eða sem nota lyf sem vitað er að lengja QT-bil (sjá kafla 4.5). Í tilvikum alvarlegra uppkasta og/eða niðurgangs þarf að meta frávik í blóðsöltum í sermi, einkum blóðkalíum-/magnesiumlækkun (sjá kafla 4.2).

Hjartabilun

Hjartabilun, þar með talið lífshættuleg eða banvæn tilvik, hefur sjaldan komið fyrir hjá einstaklingum á meðferð með Aumsega (sjá kafla 4.8). Einstaklingar þurftu að vera með LVEF > 40% til að fá að taka þátt í klínísku rannsóknunum.

Hafa skal eftirlit með hjartastarfsemi hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma eða sjúkdóma sem geta haft áhrif á útfallsbrot vinstra slegils (LVEF), í það minnsta með mati á útfallsbroti vinstra slegils áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð með Aumsega stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til. Íhuga skal eftirlit með hjartastarfsemi sjúklinga sem fá einkenni hjartabilunar meðan á meðferð stendur, þar með talið mat á útfallsbroti vinstri slegils, og hætta notkun Aumsega til frambúðar (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur (ILD)

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm hjá einstaklingum sem fá meðferð með Aumsega (sjá kafla 4.8). Millivefslungnasjúkdómur getur verið banvænn eða lífshættulegur. Einstaklingar með fyrri sögu um millivefslungnasjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja, geislalungnabólgu sem krafðist sterameðferðar eða einhver merki um klínískt virkan millivefslungnasjúkdóm voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum. Sjúklinga sem fá bráð köst og/eða versnun lungnaeinkenna (t.d. mæði, hósta eða hita) án augljósra orsaka þarf að rannsaka með tilliti til hugsanlegs millivefslungnasjúkdóms meðan á meðferð með Aumsega stendur. Gera skal hlé á meðferð á meðan þessi einkenni eru rannsökuð. Ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur skal hætta notkun Aumsega til frambúðar og hefja viðeigandi meðferð við millivefslungnasjúkdómi.

Bláæðasegarek

Tilkynnt hefur verið um tilvik segareks, þ.m.t. segamyndun í djúpum bláæðum, lungnablóðrek og fleygdrep í heila, hjá einstaklingum sem fengu meðferð með Aumsega, meðal annars hjá einstaklingum á segavarnarlyfjum (sjá kafla 4.8). Ef klínísk teikn og einkenni segareks koma fyrir eða ef grunur leikur á slíku, skal meta sjúklinga tafarlaust og veita þeim viðeigandi meðferð. Stöðva skal gjöf Aumsega og koma sjúklingnum í jafnvægi áður en meðferð er hafin á ný.

Hækkaður kreatínkínasi í blóði og hætta á rákvöðvalýsu

Hækkun kreatínkínasa í blóði kom fyrir í klínískum rannsóknum við ráðlagðan skammt (sjá kafla 4.8). Þrátt fyrir að hækkun kreatínkínasa í blóði væri einkennalaus í flestum tilvikum og leiddi ekki til þess að stöðva þyrfti meðferð, kom 3. stigs hækkun kreatínkínasa með einkennum frá vöðvum og 4. stigs hækkun kreatínkínasa með eða án einkenna frá vöðvum, sem benti til rákvöðvalýsu einnig fyrir.

Mæla skal kreatínkínasa í blóði áður en meðferð með Aumseqa er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Sjúklingum skal ráðlagt að tilkynna um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða slappleika, erfiðleika við að hreyfa handleggi eða fætur, dökkt telitað þvag eða minnkuð þvaglát.

Forðast skal samhliða gjöf Aumseqa og lyfja sem geta hækkað kreatínkínasa í blóði eða öflugra CYP3A4 hemla, þar sem slíkt getur aukið hættuna á hækkun kreatínkínasa í blóði og/eða einkennum frá vöðvum (sjá kafla 4.5).

Ef rákvöðvalýsa kemur fyrir skal stöðva gjöf Aumseqa og hefja meðferð við rákvöðvalýsu eftir því sem klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2).

Samtímisgjöf með CYP3A4 hemlum

Forðast skal samtímisgjöf Aumseqa og miðlungs eða öflugra CYP3A4 hemla. Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (eins og greipaldinsafa, klaritrómýsins, ítrakónasóls eða lopinavírs), skal minnka skammtinn af Aumseqa úr 110 mg í 55 mg (sjá kafla 4.5).

Reglubundið eftirlit

Nýrnastarfsemi

Hækkað gildi kreatínkínasa í blóði (sjá hér að ofan) getur tengst bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi. Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi áður en meðferð með Aumseqa er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Lifrarstarfsemi

Frávik á lifrarprófum (þ.m.t. hækkuð gildi alanínamínótransferasa [ALAT], aspartatamínótransferasa [ASAT] og gallrauða í blóði) hafa komið í ljós meðan á meðferð með aumolertinibi stendur, m.a. hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um lifrarskaða af völdum lyfja (DILI). Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi áður en meðferð með Aumseqa er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til. Aðlaga má tíðni eftirlits á grundvelli alvarleika fráviks á lifrarstarfsemi eða einkenna.

Mjólkursykur/laktósi

Aumseqa inniheldur laktósa. Sjúklingar með sjaldgæf arfgeng vandamál, svo sem galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur < 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum dagsskammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta aukið plasmabéttni aumolertinibs

Samtímisgjöf með CYP3A4 hemlum

Aumolertinib umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 ensíma. Í rannsókn á milliverkunum lyfja jók samtímisgjöf aumolertinibs og öflugs CYP3A4 hemils (ítakónasóls) útsetningu fyrir aumolertinibi marktækt (flatarmál undir plasmabéttni-tímaferlinum [AUC] jókst 3,7-falt). Forðast skal samtímisgjöf Aumseqa með miðlungs (t.d. verapamíli, flúkónasóli) eða öflugum (t.d. greipaldinsafa, klaritrómýsíní, ítakónasóli, lopinavíri) CYP3A4 hemlum. Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla skal minnka skammtinn af Aumseqa úr 110 mg í 55 mg (sjá kafla 4.2).

Samtímisgjöf með BCRP og P-gp hemlum

Byggt á *in vitro* gögnum er aumolertinib hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP). Forðast skal samhliða gjöf aumolertinibs og lyfja sem hamla þessum flutningspróteinum vegna þess að slíkt getur leitt til aukinnar plasmabéttni aumolertinibs. Ef samtímisgjöf með slíkum hemlum er óhjákvæmileg, er klínískt eftirlit ráðlagt.

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni aumolertinibs

Samtímisgjöf með CYP3A4 virkjum

Í rannsókn á milliverkunum dró samtímisgjöf aumolertinibs og öflugs CYP3A4 virkja (rifampisíns) úr útsetningu fyrir aumolertinibi (AUC minnkaði um u.þ.b. 90%). Samtímisgjöf Aumseqa með miðlungs (t.d. bósentan, efavírens) eða öflugum (t.d. rifampisíní, karbamasepíní, fenýtóinnatríum, jóhannesarjurt) CYP3A4 virkjum er ekki ráðlögð.

Hugsanleg áhrif aumolertinibs á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Hvarfefni CYP3A

Aumolertinib dró úr útsetningu fyrir mídasólami (næmt CYP3A hvarfefni) um u.þ.b. 27% í klínískri rannsókn. Því er talið að aumolertinib sé vægur CYP3A virkir sem gæti dregið úr þéttni lyfja sem eru hvarfefni CYP3A. Forðast skal samhliða notkun með næmum CYP3A hvarfefnum, þar sem litlar breytingar á útsetningu geta valdið minnkaðri verkun (t.d. sum hormónagetnaðarvarnarlyf, tiltekin krabbameins- eða sýkingarlyf), eða með CYP3A hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. takrólímus, sýklósporín, sírólímus, fentanýl). Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun, skal hafa eftirlit með klínískri svörun og íhuga að aðlaga skammta CYP3A hvarfefnisins í samræmi við upplýsingar í lyfseðli.

Milliverkanir við lyfjaflutningsprótein

Byggt á *in vitro* rannsóknum er aumolertinib hemill á P-glýkóprótein (P-gp). Í klínískri rannsókn á milliverkunum jók aumolertinib meðalhámarksþéttni við jafnvægi (C_{max}) og AUC fexófenadíns (næmt P-gp hvarfefni) um 86% og 67%, talið í sömu röð. Gæta skal varúðar þegar Aumseqa er gefið með lyfjum sem eru næm P-gp hvarfefni með þröngt meðferðarbil (t.d. digoxín, dabigatran, kolsisín) og hafa náði eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. teikna um breytingar á þoli vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfjunum sem gefin eru samhliða á meðan þeir fá Aumseqa.

Byggt á *in vitro* rannsókn er aumolertinib hemill á fjöllyfja- og eiturefnaútpressun (MATE)¹ og lífrænt katjónaflutningsprótein (OCT)¹. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna milliverkanir við MATE1 og OCT1 hvarfefni; því eru hugsanleg *in vivo* áhrif samhliða hömlunar á MATE1 eða OCT1 fyrir tilstilli Aumseqa óþekkt. Gæta skal varúðar við samtímisgjöf aumolertinibs og næmra MATE1 eða OCT1 hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul.

Byggt á *in vitro* rannsókn er aumolertinib hemill á BCRP. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna milliverkanir við BCRP, því skal forðast samtímisgjöf aumolertinibs með næmum BCRP hvarfefnum. Ef slík samtímisgjöf er óhjákvæmileg, er náð klínískt eftirlit með aukinni útsetningu eða aukaverkunum BCRP hvarfefnisins ráðlagt.

Áhrif virkra efna sem draga úr myndun magasýru á aumolertinib

Ekki er búist við neinum klínískt marktækum breytingum á útsetningu fyrir aumolertinibi við notkun lyfja sem draga úr myndun magasýru eins og famótídíns eða ómeprasóls. Aumsega má gefa samtímis lyfjum sem draga úr myndun magasýru án þess að aðlaga þurfi skammta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar skulu forðast þungun á meðan þær fá Aumsega. Kvenkyns sjúklingar skulu nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð standur og í 4 vikur eftir að meðferð með Aumsega lýkur.

Aumsega getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvanna (sjá kafla 4.5). Ráðleggið sjúklingum að forðast samhliða notkun með samsettum hormónagetnaðarvörnum (t.d. pillu, plástri, hring). Ráðleggja skal konum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota aðra getnaðarvörn (t.d. lykkju án hormóna) eða viðbótargetnaðarvörn án hormóna (t.d. smokka) meðan á samhliða notkun standur og í 4 vikur eftir að notkun Aumsega er hætt.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun aumolertinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun og þroska (sjá kafla 5.3). Hvað varðar verkunarhátt, þá geta öll lyf sem verka á EGFR valdið fósturskaða. Byggt á verkunarhætti lyfsins og forklínískum gögnum, á ekki að nota Aumsega á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aumolertinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Aumsega standur og í 4 vikur eftir að meðferð með Aumsega lýkur.

Frjósemi

Í dýrarannsóknum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá kvendýrum (sjá kafla 5.3). Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif aumolertinibs á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aumsega hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu og sundl hjá sumum sjúklingum eftir gjöf Aumsega. Sjúklingum sem finna fyrir þessum einkennum skal ráðlagt hvorki að aka né nota vélar fyrr en þessi einkenni hjaðna.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá einstaklingum sem fengu Aumsega voru hækkun aspartatamínótransferasa (ASAT, 40,4%), blóðnatríumlækkun (37,2%), hækkun alanínamínótransferasa (ALAT, 33%), hækkun kreatínínasa í blóði (31,7%), fækkun hvítra blóðkorna (30,6%), fækkun blóðflagna (29,4%), sýkingar í efri hluta öndunarvegna (23,3%) og útbrot (22,8%). Algengasta tilkynnta aukaverkunin af stigi ≥ 3 var hækkun kreatínínasa í blóði (7,5%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru bláæðasegarek (4,2%), sýkingar í neðri hluta öndunarvegna og lungum (2,8%) og þvagfærasýkingar (1,1%).

Meðferð var hætt vegna aukaverkana hjá 2,2% þátttakenda. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var millivefslungnasjúkdómur, sem kom fyrir hjá 0,4% þátttakenda.

Gert var hlé á meðferð og skammtur minnkaður vegna aukaverkana hjá 12,1% og 3,1% þátttakenda, talið í sömu röð. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að hlé var gert á meðferð eða skammtur var minnkaður var hækkun kreatínínasa í blóði (kom fyrir hjá 6,1% og 2,0% þátttakenda, talið í sömu röð); hlé á skömmtun vegna hækkunar ALAT kom fyrir hjá 1,8% þátttakenda.

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir Aumsega hjá þátttakendum með NSCLC sem er jákvætt fyrir EGFR stökkbreytingu. 545 þátttakendur fengu Aumsega í ráðlögðum skammti, 110 mg, einu sinni á dag í tveimur fjölsetra lykilrannsóknnum: einni 3. stigs rannsókn á fyrstavalmeðferð (HS-10296-03-01, AENEAS) og einni 1./2. stigs rannsókn hjá þátttakendum sem höfðu áður fengið meðferð (HS-10296-12-01, APOLLO) (sjá kafla 5.1).

Tilkynntar aukaverkanir eru settar fram í töflu 2 samkvæmt flokkun eftir líffærum, MedDRA heiti og tíðni. Algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst.

Eftirfarandi skilgreiningar gilda um hugtök sem hér eftir eru notuð um tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2. Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá einstaklingum sem fengu Aumsega

Flokkun eftir líffærum	MedDRA kjörheiti	Aukaverkanir	
		Tíðni á öllum stigum	Tíðni á stigi ≥ 3
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarvegna ^a	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Þvagfærasýkingar ^b	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Sýking í neðri hluta öndunarvegna og lungum ^c	Algengar	Algengar
	Tárubólga ^d	Algengar	-
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Mjög algengar	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algengar	-
Efnaskipti og næring	Blóðnatríumlækkun ^{*e}	Mjög algengar	Algengar
	Blóðkalíumlækkun ^{*f}	Mjög algengar	Algengar
	Minnkuð matarlyst	Algengar	Sjaldgæfar
	Þvagsýrudreyri	Algengar	-
Augu	Augnþurrkur ^g	Algengar	-
	Þokusýn ^h	Algengar	-
	Óþægindi í augum ⁱ	Sjaldgæfar	-
	Blóðsókni í auga ^j	Sjaldgæfar	-
	Óeðlileg tilfinning í auga ^k	Sjaldgæfar	-
	Breytingar á hornhimnu ^l	Sjaldgæfar	-
	Bjúgur á augnlokum ^m	Sjaldgæfar	-
Hjarta	Hjartabilun ⁿ	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æðar	Háþrýstingur ^o	Algengar	Algengar
	Bláæðasegarek ^p	Algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti ^q	Mjög algengar	-
	Millivefslungnasjúkdómur ^r	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Sár í munni ^s	Mjög algengar	-
	Uppköst	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Ógleði	Algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot ^t	Mjög algengar	Sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	MedDRA kjörheiti	Aukaverkanir	
		Tíðni á öllum stigum	Tíðni á stigi ≥ 3
	Kláði	Mjög algengar	-
	Naglgerðisbólga	Algengar	-
	Þurr húð	Algengar	-
	Húðbólga ^u	Algengar	-
	Roðapöt ^v	Sjaldgæfar	-
	Handa- og fótaheilkenni	Sjaldgæfar	-
	Hárlíðursbólga	Sjaldgæfar	-
Stoðkerfi og bandvefur	Hækkun kreatínkínasa í blóði	Mjög algengar	Algengar
	Rákvöðvalýsa	Algengar	Algengar
	Verkur í útlím	Algengar	Sjaldgæfar
	Vöðvaverkir	Algengar	-
	Vöðvaslappleiki	Algengar	Sjaldgæfar
Nýru og þvægfæri	Hækkun kreatíníns í blóði *	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Próteinmiga	Algengar	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun aspartatamínótransferasa (ASAT) *	Mjög algengar	Algengar
	Fækkun hvítra blóðkorna ^{*w}	Mjög algengar	Algengar
	Hækkun alanínamínótransferasa (ALAT) *	Mjög algengar	Algengar
	Fækkun blóðflagna ^{*x}	Mjög algengar	Algengar
	Hækkun gallrauða í blóði ^{*y}	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Lenging QT-bils	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði	Algengar	-
	Hækkun gamma-glútamýltransferasa	Algengar	Sjaldgæfar
	Fækkun eitilfrumna	Algengar	Algengar

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

Alvarleiki aukaverkana var metinn út frá CTCAE, þar sem stig 1 = vægar, stig 2 = miðlungs, stig 3 = verulegar, stig 4 = lífshættulegar og stig 5 = banvænar.

^a Felur í sér: bráða skútubólgu, barkakýlis- og kokbólgu, nefkoksbólgu, kokbólgu, nefkvef, skútubólgu, eitlabólgu og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar.

^b Felur í sér: blöðrubólgu, bráða nýrna- og skjóðubólgu, þvagrásarbólgu og þvægfærasýkingu.

^c Felur í sér: ódæmigerða lungnabólgu, berkjubólgu, lungnabólgu og graftarblandinn hráka.

^d Felur í sér: tárubólgu og ofnæmistárubólgu.

^e Felur í sér: lækkun natríums í blóði, blóðnatríumlækkun*.

^f Felur í sér: lækkun kalíums í blóði, blóðkalíumlækkun*.

^g Felur í sér: augnþurrk og augnkrímu.

^h Felur í sér: sjónskerðingu og þokusýn.

ⁱ Felur í sér: augnverk og óþægindi í augum.

^j Felur í sér: blóðsókn í auga, blæðingu í augnslímhúð og blæðingu í augum.

^k Felur í sér: óeðlilega tilfinningu í auga og tilfinningu um aðskotahlut í augum.

^l Felur í sér: flögnun í hornhimnu og ógegnæi hornhimnu.

^m Felur í sér: þjúg í augnlökum og bólgu í augnlöki.

ⁿ Felur í sér: hjartabilun, langvinna hjartabilun, minnkað útfallsbrot og lungnabjúg.

^o Felur í sér: hækkaðan blóðþrýsting, háþrýsting.

^p Felur í sér: segamyndun í djúpum bláæðum, lungnablóðrek, bláæðarsegamyndun í útlím, fleygdrep í heila og segamyndun í heila.

^q Felur í sér: hósta, uppgangshósta og hóstaheilkenni í efri hluta öndunarvegjar.

^r Felur í sér: berkjubólgu, millilífslungnasjúkdóm og lungnabólgu.

^s Felur í sér: munnangur, munnþurrk, tungusviða, sár í munni, verk í munni, munnbólgu og sár á tungu.

[†] Felur í sér: lyfjaútbrot, nabba, húðdröfnur, útbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, útbrot með graftarbólum og ofsakláða.

^u Felur í sér: húðbólgu og örtulíka húðbólgu.

^v Felur í sér: roða og þrimlaroða.

^w Felur í sér: daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga og fækkun hvítra blóðkorna*.

^x Felur í sér: fækkun blóðflagna* og blóðflagnafæð.

^y Felur í sér: hækkaðan gallrauða í blóði og gallrauðadreyra.

* Stendur fyrir hlutfall rannsóknaniðurstaðna, ekki aukaverkana

Lýsing á völdum aukaverkunum

Millivefslungnasjúkdómur (ILD)

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm hjá 16 þátttakendum (2,9%) sem fengu Aumsega 110 mg. Tilkynnt var um eitt banvænt tilvik millivefslungnasjúkdóms. Miðgildi tíma fram að upphafi millivefslungnasjúkdóms var 124 dagar (bil: 2 dagar - 932 dagar). Miðgildi tíma fram að hjöðnun millivefslungnasjúkdóms var 41 dagur (bil: 14 dagar - 702 dagar). Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Hjartabilun

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um hjartabilun hjá 4 þátttakendum (0,7%). Tveir þátttakendur (0,4%) tilkynntu um hjartabilun af stigi ≥ 3 . Miðgildi tíma fram að upphafi hjartabilunar af hvaða stigi sem er var 249 dagar (bil: 84 dagar - 381 dagur) og miðgildi tíma fram að hjöðnun var 35 dagar (bil: 22 dagar - 160 dagar). Einn þátttakandi með hjartabilun lést vegna lungnabjúgs og blæðingar í efri hluta meltingarvegar. Hjá fjórum þátttakendum (0,7%) lækkaði LVEF um $\geq 10\%$ niður í algildi (absolute value) $< 50\%$. Hjá níttján þátttakendum (3,5%) lækkaði LVEF um $\geq 15\%$ en algildi LVEF hélst $\geq 50\%$ hjá þessum þátttakendum. Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Lenging á QTc bili

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um lengingu QT-bils hjá 51 þátttakanda (9,4%) sem fékk Aumsega 110 mg. Hjá 4 þátttakendum (0,7%) voru tilvikin af stigi ≥ 3 . Miðgildi tíma fram að upphafi lengingu QT-bils af hvaða stigi sem er var 22 dagar (bil: 1 dagur - 839 dagar) og miðgildi tíma fram að hjöðnun var 100 dagar (1 dagur - 1.068 dagar). Sjö þátttakendur (1,3%) fengu tilvik með einkennum, þar af voru 4 (0,7%) af stigi ≥ 3 . Einkennin sem tilkynnt var um voru hjartastopp, hjarta- og öndunarstopp, skyndilegur hjartadauði, yfirlið (n = 2) og sleglatakttruflanir (n = 2). Miðgildi tíma fram að yfirliði og sleglatakttruflana var 204 dagar og 252 dagar, talið í sömu röð. Tveir þátttakendur með lengingu QT-bils létust: einn vegna skyndilegs hjartadauða og einn vegna hjarta- og öndunarstopps. Fimm þátttakendur (0,9%) voru með algilt hámarks QTcF bil > 500 msek og 23 þátttakendur (4,2%) voru með hámarksbreytingu á QTcF frá upphafsgildi > 60 msek. Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Niðurgangur

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um niðurgang hjá 72 þátttakendum (13,2%) sem meðhöndlaðir voru með Aumsega 110 mg. Hjá 4 þátttakendum (0,7%) voru tilvikin af stigi ≥ 3 . Miðgildi tíma fram að upphafi niðurgangs af hvaða stigi sem er var 27 dagar (bil: 1 dagur - 1.046 dagar) og miðgildi tíma fram að hjöðnun var 13 dagar (1 dagur - 846 dagar). Þrír þátttakendur (0,6%) fengu alvarleg meintilvik (SAE) niðurgangs. Einn þátttakandi tilkynnti um ójafnvægi kalíums. Sex þátttakendur tilkynntu um blóðkalíumlækkun af stigi 3. Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2.

Hækkaður kreatínínasi (CPK) í blóði og rákvöðvalýsa

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um hækkun kreatínínasa hjá 173 þátttakendum (31,7%) sem meðhöndlaðir voru með Aumsega 110 mg. Hjá 41 þátttakanda (7,5%) voru tilvikin af stigi ≥ 3 . Miðgildi tíma fram að upphafi hækkunar kreatínínasa af hvaða stigi sem er var 64 dagar (bil: 1 dagur - 926 dagar) og miðgildi tíma fram að hjöðnun var 215 dagar (1 dagur - 1.156 dagar). Hækkun kreatínínasa í blóði leiddi til þess að meðferð var hætt hjá einum þátttakanda (0,2%). Tilvik hækkaðs kreatínínasa í blóði voru talin vera rákvöðvalýsa ef þau voru af stigi 3 með vöðvatengdum einkennum eða af stigi 4 með eða án vöðvatengdra einkenna. Talið var að alls 14 þátttakendur (2,6%) sem fengu Aumsega 110 mg hafi fengið rákvöðvalýsu. Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Starfstruflun í lifur

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um starfstruflun í lifur hjá 204 þátttakendum (37,4%) sem meðhöndlaðir voru með Aumsega 110 mg. Hjá 20 þátttakendum (3,7%) voru tilvikin af stigi ≥ 3 . Miðgildi tíma fram að upphafi starfstruflunar í lifur af hvaða stigi sem er var 44 dagar (bil: 1 dagur - 841 dagar) og miðgildi tíma fram að hjöðnun var 62 dagar (1 dagur - 1.036 dagar). Tilkynnt var um hækkun ASAT og ALAT hjá 118 (21,7%) og 110 (20,2%) þátttakendum, talið í sömu röð. Þrettán þátttakendur (2,4%) tilkynntu um hækkun ASAT af stigi ≥ 3 og 5 þátttakendur (0,9%) tilkynntu um hækkun ALAT af stigi ≥ 3 . Einn þátttakandi (0,2%) tilkynnti um lifrarskaða af völdum lyfja af stigi ≥ 3 með tíma fram að upphafi sem var 8 dagar og tíma fram að hjöðnun sem var 6 dagar. Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Bláæðasegarek (VTE)

Í klínískum rannsóknum (N = 545) var tilkynnt um bláæðasegarek (þar með talið segamyndun í djúpum bláæðum, lungnablóðrek og bláæðarsegamyndun í útlím) hjá 39 þátttakendum (7,2%) sem meðhöndlaðir voru með Aumsega 110 mg. Hjá 17 þátttakendum (3,1%) voru tilvikin af stigi ≥ 3 . Miðgildi tíma fram að upphafi bláæðasegareks af hvaða stigi sem er var 229 dagar (bil: 8 dagar - 1.087 dagar) og miðgildi tíma fram að hjöðnun var 142 dagar (7 dagar - 830 dagar). Tuttugu og einn þátttakandi (3,9%) tilkynnti um lungnablóðrek, þar af voru 15 (2,8%) tilvik af stigi ≥ 3 . Sextán þátttakendur (2,9%) tilkynntu um bláæðarsegamyndun í útlím, þar af voru 2 (0,4%) tilvik af stigi ≥ 3 . Níu þátttakendur (1,7%) tilkynntu um segamyndun í djúpum bláæðum, þar af var 1 (0,2%) tilvik af stigi ≥ 3 . Að auki tilkynntu 4 þátttakendur (0,7%) um fleygdrep í heila og einn þátttakandi (0,2%) tilkynnti um segamyndun í heila, þar sem 3 (0,6%) tilvik voru af stigi ≥ 3 . Sjá sértækar ráðleggingar í kafla 4.2 og 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun Aumsega fyrir slysni er takmörkuð hjá mönnum. Stærsti skammtur sem hefur verið rannsakaður var 260 mg einu sinni á dag. Hugsanlegar eiturveirakir Aumsega við skammta sem eru 260 mg og stærri eru óþekktar. Aukaverkanir sem komu fram við 260 mg skammt voru aðallega ógleði og blóðleysi.

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun Aumsega. Í tilviki ofskömmtnunar eða ef grunur leikur á ofskömmtnun skal hafa náð eftirlit með sjúklingnum, stöðva meðferð með Aumsega og veita einkenameðferð samkvæmt klínískum þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EB11.

Verkunarháttur

Aumolertinib er óafturkræfur, smásameinda týrósinkínasahemill (TKI) á EGFR með hamlandi virkni gegn EGFR TKI næmis stökkbreytingum (úrfelling í táknröð 19 [Ex19Del] og EGFR L858R, talið í sömu röð) og EGFR TKI ónæmis stökkbreytingum (EGFR T790M). Helsta virka umbrotsefni aumolertinibs, HAS-719, sýndi svipaða virkni og aumolertinib.

Lyfhrif

Fjölgunarhemjandi virkni

In vitro rannsóknir sýndu að aumolertinib hamlaði á öflugan hátt fjölgun EGFR T790M stökkbreyttra krabbameinsfrumulína, þar á meðal NCI-H1975 (T790M/L858R) og PC9-GR (T790M/Del19), með IC50 sem nema 3,3 nM og 2,7 nM, talið í sömu röð. Aumolertinib hamlaði einnig á öflugan hátt fjölgun EGFR virkjandi stökkbreyttra krabbameinsfrumulína, þar á meðal HCC827 (EGFR Del19) og PC9 (EGFR Del19), með IC50 sem nema 3,3 nM og 4,1 nM, talið í sömu röð. Aumolertinib sýndi aðeins væga hömlun á fjölgun EGFR villigerðar krabbameinsfrumulínunnar A431, með IC50 sem nemur 596,6 nM.

In vivo leiddi aumolertinib til æxlisrýrnunar í EGFR T790M/L858R og EGFR virkjandi stökkbreyttum líkönum með ósamkynja græðlingum í músum. Aftur á móti sýndi aumolertinib lágmarkshömlun á æxlisvexti í A431 líkaninu með ósamkynja græðlingum með villigerð EGFR.

Áhrif á lengd QTc-bils

Geta Aumseqa til lengingar á QTc-bili var metin hjá 49 þátttakendum sem fengu Aumseqa. Raðbundin hjartalínurit voru tekin við upphaf rannsókna, eftir stakan skammt og við jafnvægi til að meta áhrif Aumseqa á QTc-bil. Þéttigreining á QT spáði fyrir um lengingu QTc-bils við 110 mg sem nemur 9,06 msek. með efri mörkum sem nema 11,01 msek. (90% öryggisbil [CI]).

Verkun og öryggi

Þátttakendur með langt gengið NSCLC, staðbundið eða með meinvörpum, sem eru jákvæðir fyrir EGFR stökkbreytingu og höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir, í 3. stigs rannsókninni (HS-10296-03-01, AENEAS)

Verkun og öryggi Aumseqa við meðferð þátttakenda með langt gengið NSCLC, staðbundið eða með meinvörpum, og bera EGFR TKI-næmis stökkbreytingar, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð, var metið í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, klínískri 3. stigs rannsókn með virkum samanburði (AENEAS) í Kína. Sýni úr æxlisvef eða blóðsýni¹ þurftu að hafa eina af tveimur algengum EGFR stökkbreytingum sem vitað er að tengjast EGFR TKI næmi (Ex19Del og/eða L858R).

Alls voru 429 þátttakendum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá Aumseqa (110 mg einu sinni á dag, n = 214) eða gefitinib (250 mg einu sinni á dag, n = 215). Hver meðferðarlota var 21 dagar án þess að hlé væri gert á milli lota (þ.e. samfelld skömmtun). Slembiröðun var lagskipt eftir EGFR stökkbreytingum (Ex19Del eða L858R) og tilvist meinvarpa í heila í upphafi (já eða nei). Þátttakendur héldu meðferð áfram þangað til sjúkdómurinn versnaði, óásættanleg áhætta fyrir heilsu sjúklingsins kom fram eða sjúklingurinn hætti meðferð sjálfviljugur. Sjúklingum sem fengu gefitinib var leyft að skipta yfir í Aumseqa eftir versnun sjúkdóms, að því tilskildu að æxlissýni væru jákvæð fyrir T790M stökkbreytingunni.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsakanda. Aukaendapunkturarnir voru meðal annars hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DoR).

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni við upphaf AENEAS rannsóknarinnar fyrir heildarþýðið voru: miðgildi aldurs (59,3 ár), ≥ 65 ár (31,5%), konur (62,7%), reykingastaða (aldrei reykt) (69,9%), asískir (100%), æxlisstig IIIB (6,8%), æxlisstig IV (93,2%), æxlisgerð: kirtilkrabbamein (98,1%), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistig 1 (74,8%), meinvörp í miðtaugakerfi (26,8%). Af sjúklingunum sem tóku þátt voru 65,5% með stökkbreytingu í

¹ Cobas® EGFR stökkbreytingaprófið v2 var notað til að greina stökkbreytingar í táknröðum 18, 19, 20 og 21 í EGFR geninu í vefja- og plasmásýnum. Rauntíma fjöliliðukeðjuharf (polymerase chain reaction, PCR) er notað sem fylgigreiningartæki til aðstoðar við val á þátttakendum með NSCLC í meðferð með EGFR týrósinínáshemlum.

Ex19DEL og 34,5% með stökkbreytingu í L858R. Í heildina var jafnvægi milli lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna á milli meðferðarhópa.

Í aðalgreiningunni (lokadagsetning gagnasöfnunar 15. janúar 2021) sýndi Aumsega tölfræðilega marktæka og klínískt marktæka framför hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda samanborið við gefitinib í aðalgreiningunni (miðgildi 19,1 mánuður og 9,7 mánuðir, talið í sömu röð, áhættuhlutfall (HR) = 0,46; 95%CI: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). Við aðalgreininguna var miðgildi fyrir lengd eftirfylgni 20,5 mánuðir í Aumsega hópnum og 20,7 mánuðir í gefitinib hópnum.

Uppfærð greining var framkvæmd með lokadagsetninguna 6. ágúst 2021 og var í samræmi við aðalgreininguna. Miðgildi fyrir lengd eftirfylgni var 26,2 mánuðir í aumolertinib hópnum og 26,3 mánuðir í gefitinib hópnum.

Tafla 3 sýnir uppfærðar upplýsingar fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlæga svörunartíðni og lengd svörunar samkvæmt mati rannsakanda.

Tafla 3. Niðurstöður verkunar úr AENEAS rannsókninni samkvæmt mati rannsakanda

Verkunarbreyta	Aumsega	Gefitinib
Lifun án versnunar		
Fjöldi þátttakenda með tilvik (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Miðgildi PFS í mánuðum (95% CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95% CI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Hlutlæg svörunartíðni [‡]		
ORR, % (95% CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Heildarsvörun (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Hlutasvörun (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Svörunarlengd [‡]		
Miðgildi DoR í mánuðum (95% öryggisbil)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

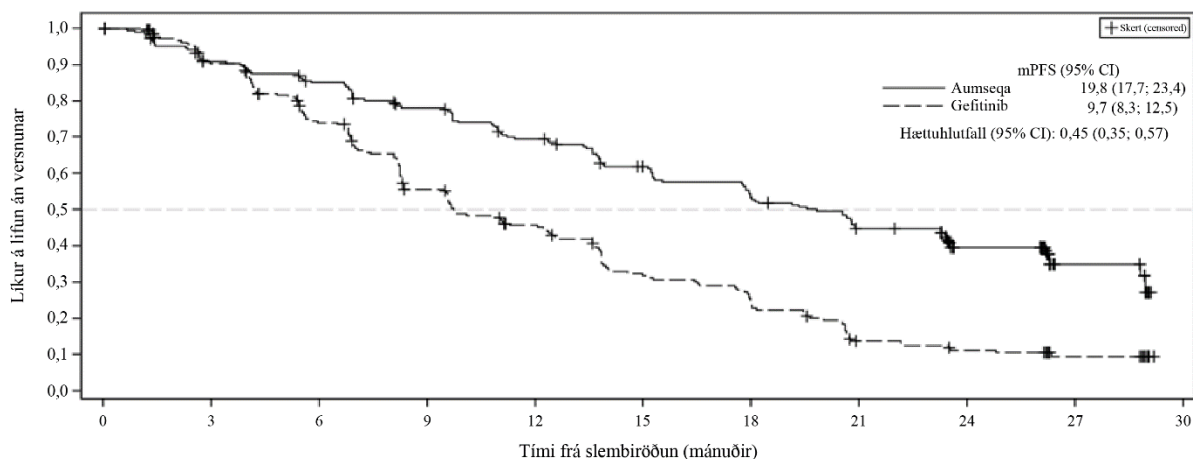
Athugið: [1] Lagskipt hlutfallslegt Cox áhættulíkan.

CI: öryggisbil, HR: áhættuhlutfall, NA: á ekki við/líggur ekki fyrir

[‡] Gögn um ORR og DOR byggð á óstaðfestri svörun.

Mynd 1 sýnir Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda í AENEAS rannsókninni.

Mynd 1. Kaplan-Meier mat á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsakanda í AENEAS rannsókninni*§



* Fullt greiningarsett (FAS)

Í síðari greiningu með lokadagsetningu gagnasöfnunar 30. september 2022 höfðu alls 109 þátttakendur (50,9%) í aumolertinib meðferðarhópnum og 126 þátttakendur (58,6%) í gefitinib meðferðarhópnum látist. Miðgildi heildarlífunar frá og með uppfærðri lokadagsetningu gagnasöfnunar var 39,16 mánuðir í aumolertinib hópnum og 31,15 mánuðir í gefitinib hópnum.

Greining á miðtaugakerfi (post-hoc)

Af 429 þátttakendum voru 106 þátttakendur með meinvörp í heila samkvæmt greiningu og staðfestingu IRC við upphaf rannsóknar (51 í Aumsega hópnum og 55 í gefitinib hópnum). Hjá þessum hópi þátttakenda, að undanskildum 7 þátttakendum sem fengu geislameðferð innan 3 mánaða frá upphafi rannsóknarmeðferðar, var hlutlæg svörunartíðni 60,4% (95% öryggisbil: 45,3; 74,2) fyrir Aumsega samanborið við 47,1% (95% öryggisbil: 32,9; 61,5) fyrir gefitinib.

Þátttakendur með langt gengið NSCLC, staðbundið eða með meinvörpum, sem eru jákvæðir fyrir EGFR stökkbreytingu og höfðu áður verið meðhöndlaðir, í 1./2. stigs rannsókninni HS-10296-12-01 (APOLLO)

Í HS-10296-12-01 (APOLLO) rannsókninni, 3. hluta (framlenging skammta), opinni rannsókn með einum armi, var lagt mat á öryggi og verkun Aumsega í ráðlagða skammtinum 110 mg einu sinni á dag hjá þátttakendum sem voru jákvæðir fyrir T790M stökkbreytingunni. Þátttakendur þurftu að vera jákvæðir fyrir T790M stökkbreytingunni samkvæmt prófun² á miðlægri rannsóknarstofu þar sem notað var vefjasýni sem tekið var eftir að sjúkdómurinn versnaði eftir síðustu EGFR TKI meðferð. Aðalendapunktur verkunar var hlutlæg svörunartíðni samkvæmt mati ICR.

Þátttakendur (n = 244) á aldrinum 27 til 87 ára (miðgildi 61,0 ár þar sem 37,3% þátttakenda voru ≥ 65 ára) fengu Aumsega einu sinni á dag. Af þeim voru 142 (58,2%) konur og 102 (41,8%) karlar; 178 (73,0%) höfðu aldrei reykt; 4 voru virkir reykingamenn (1,6%) og 62 (25,4%) höfðu hætt að reykja. Öll æxli þátttakenda höfðu T790M stökkbreytinguna, þar á meðal 155 þátttakendur (63,5%) með úrfellingu í táknröð 19, 85 þátttakendur (34,8%) með L858R stökkbreytingu og 4 þátttakendur (1,6%) með aðrar EGFR stökkbreytingar. Áttatíu og fimm þátttakendur (34,8%) höfðu ECOG færnistigið 0 og 159 (65,2%) höfðu færnistigið 1. Níutíu þátttakendur (36,9%) voru með meinvörp í heila.

Hlutlæg svörunartíðni samkvæmt mati IRC var 65,6% (95% öryggisbil: 59,2; 71,5) fyrir aðalgreininguna. Eftir 31 mánaðar langtímaeftirfylgni til viðbótar eftir aðalgreininguna var hlutlæg svörunartíðni samkvæmt mati IRC 68,9% (95% öryggisbil: 62,6; 74,6). Langtímagreiningar sýndu miðgildi fyrir lengd svörunar sem nam 15,1 mánuði (95% öryggisbil: 12,9; 16,6) samkvæmt IRC.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Aumsega hjá öllum undirhópum barna með lungnakrabbamein (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogaðist aumolertinib hratt og miðgildi hámarksþéttni þess í plasma var 4 til 6 klukkustundir eftir staka og endurtekna skömmtum. Miðgildi hámarksþéttni helsta virka umbrotsefnisins HAS-719 í plasma kom fram 4 til 6 klukkustundum eftir endurtekna skömmtun. Útsetning (AUC) fyrir aumolertinibi og HAS-719 og C_{max} jókst örlítið minna en í réttu hlutfalli á

² Cobas® EGFR stökkbreytingaprófið v2 var notað til að greina stökkbreytingar í táknröðum 18, 19, 20 og 21 í EGFR geninu í vefja- og plasmasýnum. Rauntíma fjöliliðukeðjuharf (polymerase chain reaction, PCR) er notað sem fylgigreiningartæki til aðstoðar við val á þátttakendum með NSCLC í meðferð með EGFR týrósinínasahemlum.

skammtabilinu 55 til 220 mg. Þéttni aumolertínibs við jafnvægi náðist á 8 dögum með um það bil 1,8-faldri uppsöfnun í AUC eftir gjöf einu sinni á dag. Þéttni HAS-719 við jafnvægi náðist á 15 dögum með um það bil 4,6-faldri uppsöfnun í AUC eftir gjöf aumolertínibs einu sinni á dag.

Lyfjahvarfabreytur aumolertínibs og HAS-719 eftir endurtekna skammta eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5. Lyfjahvarfabreytur eftir marga skammta af aumolertínibi og HAS-719 eftir inntöku á 110 mg af aumolertínibi hjá fullorðnum með NSCLC

Breyta*	Aumolertínib Meðaltal (% CV) (N = 237)	HAS-719 Meðaltal (% CV) (N = 237)
C_{max} (ng/ml)	353 (53)	118 (37)
AUC_{tau} (ng×klst./ml)	6602 (53)	2468 (36)
C_{min} (ng/ml)	223 (58)	87,4 (38)

* Byggt á greiningum sem ekki eru hólfaskiptar (non-compartmental) úr 3. hluta, skammtaframlengingarhluta, í 1./2. stigs rannsókninni

AUC_{tau} = flatarmál undir plasmabéttni-tímaferlinum frá tíma núll til loka skammtabilsins, C_{max} = hámarks þéttni,

C_{min} = minnsta þéttni, CV = frávikastuðull

Áhrif matar

Byggt á klínískri rannsókn á lyfjahvörfum hefur matur ekki áhrif á aðgengi aumolertínibs í klínískt marktæku mæli (AUC jókst um 20% [90% CI: 10, 30] án breytinga á C_{max}).

Dreifing

Byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði, var dreifingarrúmmál aumolertínibs hjá einstaklingum með NSCLC við jafnvægi 875 l. *In vitro* próteinbinding aumolertínibs og HAS-719 í plasma er mikil ($\geq 99,5\%$). Sýnt hefur verið fram á að aumolertínib bindur bæði albúmin og α -sýru glýkóprótein án þess að vera þéttniháð við *in vitro* þéttni sem skiptir máli klínískt. Hlutfall aumolertínibs í blóði/plasma hjá mönnum var < 1 , sem bendir til takmarkaðrar skiptingar inn í rauð blóðkorn.

Umbrot

Aumolertínib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450 ísóensímsins CYP3A4 með minna framlagi frá CYP3A5, CYP1A2 og CYP2A6. HAS-719 er aðal virka umbrotsefnið í blóðrásinni sem myndast við N-afmetýlun.

Brotthvarf

Eftir inntöku á stökum 110 mg skammti af aumolertínibi hjá mönnum skildust um það bil 85% af gefnum skammti út í hægðum sem aumolertínib og umbrotsefni þess, en um það bil 5% af skammtinum skildust út í þvagi. Lokahelmingunartími aumolertínibs og HAS-719 var að meðaltali um það bil 31 klukkustund og 55 klukkustundir, talið í sömu röð.

Aðrar upplýsingar um milliverkanir lyfja (DDI)

Milliverkanir við flutningsprótein

In vitro rannsóknir hafa sýnt að aumolertínib er ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 eða MATE2-K.

Byggt á *in vitro* rannsóknum, þá hamlaði aumolertínib ekki OATP1B3, OAT3, MATE2-K eða útflutningsdælu gallsalta (BSEP). Aumolertínib er vægur hemill á flutningspólýpeptíð lífrænna anjóna (OATP)1B1, flutningsprótein lífrænna anjóna (OAT)1 og OCT2 *in vitro*. Að teknu tilliti til C_{max} fyrir aumolertínib eftir 110 mg skammt einu sinni á dag, er ekki búist við að milliverkanir á milli aumolertínibs og hvarfefa OATP1B1, OAT1 og OCT2 skipti máli klínískt.

Byggt á *in vitro* rannsóknum er aumolertinib hvarfefni P-gp og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Byggt á *in vitro* rannsóknum er aumolertinib hemill á BCRP, en samkvæmt lífeðlisfræðilegri lyfjahvarfagreiningu (PBPK) er ekki búist við að milliverkanir á milli aumolertinibs og BCRP hvarfefna skipti máli klínískt.

Milliverkanir við ensím sem taka þátt í umbrotum lyfja

Byggt á *in vitro* rannsóknum hamlaði aumolertinib ekki helstu sýtókróm P450 ensímum manna (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 [2 hvarfefni]).

In vitro örvaði aumolertinib tjáningu CYP1A2, en þessi áhrif eru ekki talin skipta máli klínískt. *In vitro* örvaði aumolertinib tjáningu CYP3A4 og var tímaháður hemill á CYP3A. Aumolertinib minnkaði útsetningu fyrir míasólami (næmu CYP3A hvarfefni) um u.þ.b. 27% í klínískri rannsókn og er því talið vægur virkir á CYP3A (sjá kafla 4.5).

Aumolertinib reyndist vera hemill á UGT1A1 og UGT2B7 *in vitro*. Að teknu tilliti til C_{max} þéttni við jafnvægi eftir gjöf á 110 mg dagskammti er ólíklegt að þetta skipti máli klínískt. Ekki er hægt að útiloka milliverkanir í þörmum en klínísku áhrifin eru óþekkt.

Sérstakir hópar

Aldur, kyn, líkamsþyngd og þjóðerni

Í lyfjahvarfagreiningu á þýði sáust engin klínískt marktæk tengsl á milli útsetningar við jafnvægi (AUC_{ss}) og aldurs sjúklings (á bilinu 27 til 89 ár), kyns (60% konur), þjóðernis og líkamsþyngdar (á bilinu 37 til 106 kg).

Meirihluti heilbrigðra sjálfboðaliða og þátttakenda í rannsóknum hingað til hafa verið af Han-kínverskum uppruna. Hins vegar sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum aumolertinibs á milli kínverskra einstaklinga og einstaklinga af öðrum uppruna (þar með talið hvítum, svörtum/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og rómans/amerískum uppruna) í gögnum úr tengi rannsókn (bridging study) á lyfjahvörfum með stökum skammti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í viðbótarrannsókn á lyfjahvörfum við jafnvægi hjá evrópskum þátttakendum með NSCLC sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum aumolertinibs og umbrotsefnis þess, HAS-719, á milli kínverskra þátttakenda og þeirra sem ekki voru kínverskir (hvítar).

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot í lifur eru aðal úthreinsunarleið aumolertinibs og CYP3A4 er mikilvægasta ensímið sem hvatar umbroti aumolertinibs. Í klínískum rannsóknum lækkuðu C_{max} og AUC um allt að 54% og 31% hjá einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi og um það bil 64% og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, í sömu röð, samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp. Hins vegar sáust engar breytingar sem skipti máli klínískt á útsetningu fyrir óbundnu aumolertinibi hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A), miðlungs (Child-Pugh flokkur B) eða verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi.

Byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði, þá komu engin áhrif á lifrarstarfsemi (metið með lífmerkjum fyrir lifrarstarfsemi, ASAT, ALAT, albúmíni, heildargallrauða og flokki skertrar lifrarstarfsemar samkvæmt NCI ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group)) fram á útsetningu fyrir aumolertinibi.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til þess að úthreinsun aumolertinibs um nýru sé hverfandi. Þar af leiðandi er ekki búist við að lyfjahvörf aumolertinibs breytist vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Í lyfjahvarfagreiningu á þýði var útsetning fyrir aumolertinibi og HAS-719 svipuð hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/mín.), einstaklingum með miðlungsskerta

nýrnastarfsemi ($30 \leq \text{CLcr} \leq 60 \text{ ml/mín.}$) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/mín.}$). Aumolertinib hefur ekki verið metið hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/mín.}$) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helstu niðurstöður sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og/eða hundum voru áhrif á húð, meltingarveg, munn, augu, mjólkurkirtla karldýra, lifur og lungu, sem voru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif EGFR hömlunar. Engin öryggismörk fyrir útsetningu sem skiptir máli klínískt komu fram í þessum niðurstöðum. Eiturverkanir á marklíffæri við þolanlega skammta gengu almennt til baka að fullu eða að hluta til meðan á bataferlinu vegna langvinnra eiturverkana stóð eða að því loknu.

Forklínískar upplýsingar benda til þess að aumolertinib og umbrotsefni þess (HAS-719) hamli h-ERG göngunum og ekki er hægt að útiloka áhrif á lengingu QTc-bils (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með aumolertinibi. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýndu að ekki er búist við að aumolertinib valdi ljóseiturhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á frjósemi rotta þar sem skömmun var hafin fyrir ígræðslu, sást fækkun á meðalfjölda gulbúa, ígræðslustaða og lifandi fóstura við 100 mg/kg ásamt aukningu á fósturlátum eftir ígræðslu. Engar meðferðartengdar breytingar komu fram á sæðisbreytum. Í ljósi þess að einnig hefur verið greint frá vanfrjósemi hjá músum sem skortir Egfr-tjáningu í birtum heimildum, gæti meðferð með aumolertinibi skert frjósemi kvenkyns músa. Útsetning við 30 mg/kg skammt, sem sýnt hefur verið fram á að hefur engin áhrif á frjósemi rotta, er sambærileg við útsetningu sem næst hjá sjúklingum við ráðlagðan hámarksskammt.

Í rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum komu engin áhrif tengd aumolertinibi fram á þroska fósturvísis og fósturs við skammta allt að 100 mg/kg (sem samsvarar 3,4-faldri klínískri útsetningu við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn).

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hjá kaninum fengu dýrin skammta á bilinu 5 til 30 mg/kg/dag sem samsvaraði útsetningargildum sem voru lægri (0,1 til 0,6-föld) en þau sem náðust hjá sjúklingum við ráðlagðan hámarksskammt. Eiturverkanir á móður komu í ljós við allar skammtastærðir. Einkum kom í ljós dauðsfall hjá móður og sjálfsprottið fósturlát við $\geq 15 \text{ mg/kg}$ og fyrir málsfæðing við 30 mg/kg. Fósturdauði kom fram við allar skammtastærðir, en lifandi fósturum fækkaði við 30 mg/kg. Skoðun á fósturum sýndi meðferðartengd áhrif á þroska bringubeins (minnkað beinmyndunarhraði við alla skammta og fækkun bringubeinsliða við $\geq 15 \text{ mg/kg}$), sem og aukning á frávikum í greiningu (arborization) slagæða (við alla skammta).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríumsterkjuglýkólat (tegund a)
Mjólkursykur/laktósi
Natríumsterýlfúmarat (E485)
Magnesíumsterat (E572)

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 3350

Talkúm (E553b)

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt glas úr háþétni pólýetýleni (HDPE) innsiglað með spanhitaðri álþynnu, með hvítu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP) og með þurrkhylli úr kísilgeli í glasinu.

Hvert glas inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur.

Hver askja inniheldur eitt glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Loerrach

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2006/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Aumseqa 55 mg filmuhúðaðar töflur
aumolertinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur aumolertinib mesilat sem jafngildir 55 mg af aumolertinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið eða taka það úr glasinu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2006/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

aumsega 55 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKING Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Aumseqa 55 mg filmuhúðaðar töflur
aumolertinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur aumolertinib mesilat sem jafngildir 55 mg af aumolertinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2006/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aumsega 55 mg filmuhúðaðar töflur aumolertinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aumsega og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aumsega
3. Hvernig nota á Aumsega
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aumsega
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aumsega og við hverju það er notað

Aumsega inniheldur virka efnið aumolertinib, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteínkínasahemlar og eru notuð til að meðhöndla krabbamein. Aumsega er notað til að meðhöndla fullorðna með lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð og sem hafa ákveðnar breytingar (stökkbreytingar) í geninu sem kóðar fyrir EGFR (viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt).

Aumsega er notað ef krabbameinið er staðbundið og langt gengið eða hefur breiðst út til annarra hluta líkamans. Hægt er að nota það:

- sem fyrsta lyfið sem þú færð við krabbameininu þegar krabbameinið hefur stökkbreytingar sem kallast virkjandi EGFR stökkbreytingar, eða
- ef þú hefur þegar fengið meðferð við krabbameininu með öðrum lyfjum sem eru hemlar á próteínkínasa og krabbameinið er jákvætt fyrir stökkbreytingu í EGFR T790M.

Hvernig Aumsega virkar

Í lungnakrabbameinsfrumum er EGFR próteinið oft ofvirkt vegna stökkbreytinga í genum, sem veldur stjórnlausum vexti krabbameinsfrumna. Aumsega virkar með því að blokka EGFR þegar það inniheldur ákveðnar stökkbreytingar. Þetta gæti hjálpað til við að hægja á eða stöðva vöxt lungnakrabbameinsins. Það gæti einnig hjálpað til við að draga úr stærð æxlisins.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur spurningar um hvernig lyfið virkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Aumseqa

Ekki má nota Aumseqa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aumolertinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur eða hefur haft:
 - o hjartsláttartruflanir, svo sem óeðlilega hraðan eða óreglulegan hjartsláttur eða ástand sem kallast lenging QT-bils;
 - o blóðskylda fjölskyldumeðlimi sem hafa verið með óeðlilega hraðan eða óreglulegan hjartslátt eða sem hafa látist skyndilega vegna hjartavandamála.

Leitið ráða hjá læknum ef eitthvað af ofangreindu á við þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Aumseqa er notað ef:

- þú hefur fengið bólgu í lungun;
- þú hefur fengið hjartavandamál eða hækkaðan blóðþrýsting – lækinn mun fylgjast vel með þér;
- þú hefur fengið blóðtappa í æð;
- þú hefur sögu um nýrna- eða lifrarsjúkdóm – lækinn mun framkvæma prófanir til að mæla hvernig nýrun og lifrin starfa og gæti haldið áfram að fylgjast með þér meðan á meðferð stendur.

Ef eitthvað af þessu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Láttu lækinn tafarlaust vita á meðan þú tekur lyfið ef:

- þú finnur fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum ásamt hósta eða hita;
- þú finnur fyrir hröðum eða óreglulegum hjartslætti, sundli, svima, óþægindum fyrir brjósti, mæði eða yfirliði;
- þú ert með verulegan niðurgang eða uppköst;
- þú finnur fyrir óútskýrðum vöðvaverkjum, eymslum eða slappleika, erfiðleikum við að hreyfa handlegg eða fætur, dökku telituðu þvagi eða minnkuðum þvaglátum. Þetta gætu verið merki um að veruleg bólga sé að myndast í vöðvunum.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglingum Aumseqa vegna þess að ekki er vitað hvort Aumseqa sé öruggt og virkt hjá einstaklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Aumseqa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fást án lyfseðils. Þetta er vegna þess að Aumseqa getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Aumseqa.

Aumseqa getur haft áhrif á virkni eftirfarandi lyfja og/eða valdið auknum aukaverkunum eða lyfin gætu haft áhrif á aukaverkanir Aumseqa. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings varðandi lyfin sem þú tekur, sérstaklega:

- verapamíl – notað við háum blóðþrýstingi og til að meðhöndla brjóstverk;
- posakónasól, ítrakónasól, vorikónasól, ketókónasól, flúkónasól – notuð við sveppasýkingum;
- rítónavír, kóbísistat, nelfínavír, lopínavír – notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV)/alnæmi (AIDS);
- klaritrómysín – notað til að meðhöndla bakteríusýkingar;
- dabícatran – notað til að koma í veg fyrir blóðtappa;
- fexófenadín – notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni;
- dígoxín – notað við óreglulegum hjartslætti eða öðrum hjartavandamálum;
- kólkísín – notað til að draga úr einkennum þvagsýrugigtar;
- nefasódón – notað til að meðhöndla þunglyndi;

- metformín – notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr virkni Aumsega. Leitið til lækisins eða lyfjafræðings varðandi lyfin sem þú tekur:

- fenýtóinnatríum, karbamasepín, fenóbarbítal – notuð við flogum;
- rifampisín, rifabútín – notuð við berklum og til að meðhöndla bakteríuheilahimnubólgu;
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – náttúrulyf notað við þunglyndi;
- bósentan – notað við háum blóðþrýstingi í lungum;
- mítótan – notað til að meðhöndla Cushing-sjúkdóm;
- efavírenz – notað til að meðhöndla HIV-sýkingar/alnæmi.

Ef þú tekur einhver af þeim lyfjum sem talin eru upp hér að ofan, skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur Aumsega.

Læknirinn mun ræða við þig um viðeigandi meðferðarúrræði.

Notkun Aumsega með mat eða drykk

Þú þarft að forðast að drekka greipaldinsafa á meðan þú tekur Aumsega, því það getur valdið auknum aukaverkunum.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Þar sem hætta getur verið á að ófætt barn verði fyrir skaða af notkun Aumsega, máttu ekki verða þunguð á meðan þú tekur lyfið.

Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 vikur eftir að meðferð með Aumsega lýkur. Þetta er vegna þess að þetta lyf getur verið í líkamanum um tíma.

Aumsega getur haft áhrif á virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja til inntöku. Ráðfærðu þig við lækinn um hvaða getnaðarvarnir henta þér best.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur þarftu tafarlaust að láta lækinn vita. Læknirinn mun ákveða í samráði við þig hvort þú eigir að halda áfram að taka Aumsega.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti á meðan þú tekur lyfið. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið geti borist í brjóstamjólk og hvort barninu stafi hættu af því. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Aumsega stendur og í 4 vikur eftir að meðferð með Aumsega lýkur.

Akstur og notkun véla

Aumsega hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú gætir fundið fyrir þreytu og sundli. Ef þú finnur fyrir þreytu og/eða sundli skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en einkennin hafa gengið til baka.

Aumsega inniheldur laktósa

Aumsega inniheldur laktósa (tegund af sykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Aumsega inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum dagskammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Aumsega

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er tvær 55 mg töflur einu sinni á dag.

Ef nauðsyn krefur gæti lækinn minnkað skammtinn í eina 55 mg töflu á dag eða stöðvað meðferðina tímabundið. Mikilvægt er að láta lækinn vita af aukaverkunum sem þú finnur fyrir.

Hvernig taka á lyfið

- Aumsega töflur eru til inntöku.
- Gleypið töfluna heila með vatni. Ekki mylja eða tyggja töflurnar, því þessar töflur eru hannaðar til að vera gleypar heilar.
- Töflurnar má taka með eða án matar.
- Taktu Aumsega á hverjum degi um það bil á sama tíma.

Láttu lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita ef þú átt erfitt með að kyngja töflunum.

Ef tekinn er stærri skammtur af Aumsega en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust láta lækinn eða lyfjafræðing vita. Þú gætir þurft lækniáðstoð.

Ef gleymist að taka Aumsega

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef þú þarft að taka næsta skammt innan 12 klukkustunda, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta venjulega skammt á tilsettum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt (þ.e. 2 sinnum 2 töflur) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Aumsega

Mikilvægt er að taka lyfið á hverjum degi, svo lengi sem lækinn ávísar því. Ekki hætta að taka lyfið án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum skaltu hætta að taka lyfið og leita tafarlaust læknishjálp:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum. Aumsega getur valdið bólgu í lungum (millivefslungnasjúkdómi, lungnabólgu) sem getur í sumum tilfellum verið banvæn. Einkenni geta m.a. verið:
 - skyndilegir öndunarerfiðleikar, ásamt hósta og hita;
 - mæði í hvíld eða sem versnar við áreynslu;
 - þurr hósti sem hverfur ekki.

- Blóðtappar. Aumsega getur valdið blóðtappa í lungum (lungnareki). Einkenni geta verið mjög mismunandi og eru meðal annars:
 - mæði;
 - brjóstverkur;
 - hósti með blóði.

Blóðtappar geta einnig myndast í öðrum hlutum líkamans. Einkennin eru meðal annars:

- hraður eða óreglulegur hjartsláttur;
 - vægur svimi;
 - óhófleg svitamyndun;
 - hiti;
 - verkur eða þroti í fótleggjum;
 - þvala húð.
- Breytingar á hjartslætti. Aumsega getur haft áhrif á rafvirkni hjartans sem hjá sumum einstaklingum getur þróast út í hjartasjúkdóm sem getur verið alvarlegur. Þetta getur orsakað:
 - mjög hraðan eða óreglulegan hjartslátt sem veldur yfirliði;
 - sundl;
 - vægur svimi;
 - óþægindi fyrir brjósti;
 - mæði.
 Hættan á hjartsláttartruflunum getur verið meiri hjá einstaklingum með hjartasjúkdóm eða sem taka önnur lyf.
 - Vöðvabólgu og vöðvaskemmda. Aumsega getur valdið bólgu eða niðurbroti vöðvavefs, sem getur síðan leitt til nýrnaskaða. Einkenni vöðvaskemmda eru meðal annars:
 - óútskýrðir vöðvaverkir, eymsli eða slappleiki;
 - erfiðleikar við að hreyfa handleggji eða fótleggji;
 - dökkt telitað þvag;
 - eða minnkuð þvaglát.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- *Hjartabilun eða vandamál í hjartavöðvanum.* Aumsega getur haft áhrif á hversu vel hjartað dælir blóði. Einkenni eru meðal annars:
 - aukinn hjartsláttur;
 - mæði í hvíld;
 - þreyta;
 - þroti í fótleggjum, ökklum og fótum.

Hættan á þessum hjartasjúkdómum getur verið meiri hjá einstaklingum með hjartasjúkdóm eða sem tekur önnur lyf.

Hættu að taka Aumsega og leitaðu tafarlaust til læknis eða hjúkrunarfræðings ef þú tekur eftir einhverjum af alvarlegu aukaverkununum sem lýst er hér að ofan.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- óeðlilegt magn lifrarensíma, kallast hækkaður aspartatamínótransferasi (ASAT) og hækkaður alanínámínótransferasi (ALAT) - þau eru venjulega til staðar í blóði í litlu magni, hækkun getur verið merki um óheilbrigða eða skemmda lifur.
- blóðleysi - ástand þar sem ekki eru nægilega mörg heilbrigð rauð blóðkorn til að flytja nægilegt súrefni til vefja líkamans;
- hósti, nefrennsli, verkur í hálsi vegna sýkingar í ennisholum, hálskirtlum eða hálsi;
- sviði við þvaglát, tíð þvaglát, tíð þvaglátabörf, verkur eða þrýstingur í baki eða neðri hluta kviðar, blóð í þvagi, skýjað, dökkt eða óvenjulegt eða sterklyktandi þvag, í sumum tilfellum blandað blóði;

- fækkun blóðflagna – blóðfrumur sem hjálpa blóðinu að storkna;
- fækkun hvítra blóðkorna – fækkun frumna sem berjast gegn sjúkdómum;
- niðurgangur;
- aukinn gallrauði í blóðinu – aukning getur verið merki um óheilbrigða eða skemmda lifur;
- aukinn kreatínínasi (CPK) í blóðinu, sem getur verið merki um vöðvaskemmdir;
- aukið magn kreatíníns í blóðinu, sem getur verið merki um nýrnavandamál;
- minnkað magn natríums eða kalíums í blóðinu, sem getur valdið ógleði og uppköstum, höfuðverk, ringlun, eirðarleysi og skapstyggið, vöðvaslappleika, krampa, dái eða flogum;
- munnsár;
- útbrot;
- kláði – óþægileg tilfinning í húð sem vekur löngun til að klóra sér;
- uppköst.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðþrýstingur hærrí en eðlilegt er;
- óeðlilega mikið magn þvagsýru í blóði, sem getur valdið bólgu og verkjum í liðum;
- minnkuð matarlyst;
- þurrkur í augum, óskýr sjón;
- aukinn laktat dehydógenasi í blóði – getur verið merki um einhvers konar vefjaskemmdir eða sjúkdóm;
- hækkuð gildi gamma-glútamýltransferasa, sem getur bent til vandamála í lifur, brisi eða nýrum;
- fækkun eítílfrumna - fækkun hvítra blóðkorna, sem getur leitt til minnkaðrar getu til að berjast gegn sýkingum;
- ógleði;
- hækkað gildi próteins í þvagi, sem getur orsakað froðukennt þvag og verið merki um nýrnavandamál;
- þurr húð;
- rauð kláðaútbrot í húð;
- bólga og gröftur í kringum neglur, þykkun eða mislitun nagla;
- berkjubólga, lungnabólga - sýking í lungum;
- tárubólga - sýking í augum.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óþægindi í augum eða tilfinning um aðskotahlut í auganu;
- roði í augum;
- breytingar á hvítu augnanna sem gera sjónina óskýra;
- bólga í augnloki(um);
- rauðar, aumar bólur á húðinni;
- roði, bólga og verkur í lófum og/eða iljum;
- bólur eða graftarbólur í kringum hár eða hársekk.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aumsega

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn raka.

Töfluglasið á að innihalda þurrkefni sem hjálpar til við að halda töflunum þurrum. Ef það vantar eða ef álinnsiglið undir lokinu er opið eða rofið þegar glasið er opnað í fyrsta skipti, skaltu hafa samband við lyfjafraeðing sem mun ráðleggja þér hvað gera skuli.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aumsega inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aumolertinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur aumolertinib mesilat sem jafngildir 55 mg af aumolertinibi.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi (E460), natríumsterkjuglýkólat (tegund a), laktósi, natríumsterýlfúmarat (E485), magnesíumsterat (E572), pólývínýlalkóhól (E1203), titaníumdíoxíð (E171), makrógól 3350, talkúm (E553b) og gult járnóxið (E172) (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti Aumsega og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru 7 mm, hringlaga, tvíkúptar, gular, ígreypar með „E1“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn.

Hver askja inniheldur eitt plastglas með 60 filmuhúðuðum töflum og þurrkefni. Ekki má gleypa þurrkefnið. Ekki má taka það úr glasinu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vefsíðu Þýskalands.