

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aumseqa 55 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder aumolertinibmesilat tilsvarende 55 mg aumolertinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15,3 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegul, 7 mm, rund tablett med umiddelbar frigivelse preget med «E1» på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aumseqa som monoterapi er indisert for:

- førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med svulster som har EGFR ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R)-substitusjonsmutasjoner (for biomarkørbasert pasientutvelgelse, se pkt. 4.2).
- behandling av voksne pasienter med avansert EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC (for biomarkørbasert pasientutvelgelse, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Aumseqa skal initieres og overvåkes av leger med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Pasientutvelgelse

EGFR-mutasjonsstatus i tumor- eller plasmaprøver skal vurderes med en CE-merket IVD med tilsvarende tiltenkt formål. Dersom en CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalte dose av Aumseqa er 110 mg (2 tabletter à 55 mg) én gang daglig.

Behandling med dette legemidlet skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer en dose med Aumseqa, skal den tas samme dag så snart pasienten husker det. Dersom neste planlagte dose skal tas innen 12 timer, må man imidlertid hoppe over den glemte dosen. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Forlenget QTc-intervall

Et elektrokardiogram (EKG) må utføres før behandlingsstart, minst én gang i løpet av de første 3 ukene av behandlingen, og deretter med jevne mellomrom etter klinisk indikasjon. Unormale QTc-intervaller skal behandles raskt (se tabell 1 og pkt. 4.4).

Hjertesvikt

For pasienter med kjente kardiovaskulære risikofaktorer og tilstander som kan påvirke venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF), skal hjerterfunksjonen overvåkes. Som et minimum skal det utføres en LVEF-vurdering før behandlingsstart og under behandling med Aumseqa (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere

Dersom samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (som grapefruktjuice, klaritromycin, itraconazol eller lopinavir) ikke kan unngås, skal dosen av Aumseqa reduseres fra 110 mg til 55 mg (se pkt. 4.5).

Dosejusteringer for bivirkninger

Tilbakeholdelse av behandling og/eller dosereduksjon eller permanent seponering kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

Dersom dosereduksjon er nødvendig, skal dosen reduseres fra 110 mg (2 tabletter) til 55 mg (1 tablett) tatt én gang daglig.

Retningslinjer for dosejustering ved bivirkninger vises i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer av Aumseqa grunnet bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Interstitiell lungesykdom	Alle grader	Permanent seponering av Aumseqa.
Forlenget QTc-intervall	Forlenget QTc-intervall > 480 til ≤ 500 ms (grad 2)	Tilbakehold Aumseqa i opptil 2 uker. Dersom QTc-intervallet ikke er gjenopprettet til ≤ 480 ms, skal Aumseqa seponeres permanent. Dersom QTc-intervallet gjenopprettes til ≤ 480 ms eller innen 30 ms fra baseline, skal behandlingen gjenopptas med 110 mg. Overvåk EKG minst ukentlig i 2 uker etter at de er tilbake til ≤ 480 ms. Overvåk og legg til elektrolyttnivåer ved klinisk indikasjon. Gjennomgå og juster samtidig bruk av legemidler med kjente effekter på QTc-intervallet (se pkt. 4.5).
	Forlengelse av QTc-intervall > 500 ms eller > 60 ms fra baseline (grad 3)	Tilbakehold Aumseqa i opptil 2 uker. Dersom QTc-intervallet ikke er gjenopprettet til ≤ 480 ms eller innen 30 ms fra baseline, skal Aumseqa seponeres permanent.

		Dersom QTc-intervallet gjenopprettes til ≤ 480 ms: • gjenoppta behandlingen med en dose på 110 mg ved første gangs forekomst. • gjenoppta behandlingen med en dose på 55 mg ved andre forekomst eller første forekomst hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4). Seponer Aumseqa permanent dersom symptomer/tegn kommer tilbake på et hvilket som helst tidspunkt ved redusert dose (55 mg). Overvåk EKG minst ukentlig i 2 uker etter at QTc-intervall går tilbake til ≤ 480 ms. Overvåk og legg til elektrolyttnivåer ved klinisk indikasjon. Gjennomgå og juster samtidig bruk av legemidler med kjente effekter på QTc-intervallet (se pkt. 4.5).
	Forlengelse assosiert med torsade de pointes, polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på andre alvorlige arytmier	Permanent seponering av Aumseqa.
Hjertesvikt	Asymptomatisk, absolutt reduksjon i LVEF > 10 % fra baseline eller til under 50 %	Tilbakehold Aumseqa i opptil 2 uker. Dersom LVEF går tilbake til baseline eller ≥ 50 %: • gjenoppta behandlingen med en dose på 110 mg ved første gangs forekomst. • gjenoppta behandlingen med en dose på 55 mg ved andre gangs forekomst. Seponer Aumseqa permanent dersom symptomer/tegn kommer tilbake på et hvilket som helst tidspunkt ved redusert dose (55 mg).
	Symptomatisk kongestiv hjertesvikt	Permanent seponering av Aumseqa.
Økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet / rabdomyolyse	Grad 3 med muskulære symptomer (f.eks. muskelømheter, muskelrykninger eller muskelsmerter)	Tilbakehold Aumseqa i opptil 2 uker. Dersom muskelsymptomene går over og økningen i blodets CPK er $\leq$ grad 3: • gjenoppta behandlingen med en dose på 110 mg ved første gangs forekomst. • gjenoppta behandlingen ved 55 mg ved andre gangs forekomst. Seponer Aumseqa permanent dersom

		symptomer/tegn kommer tilbake på et hvilket som helst tidspunkt ved redusert dose (55 mg). Dersom muskelsymptomene ikke går over og CPK-økningen ikke bedres til $\leq$ grad 2, skal Aumseqa seponeres permanent.
	Grad 4 med eller uten muskulære symptomer (f.eks. muskelømheter, muskelrykninger eller muskelsmerter)	Tilbakehold Aumseqa i opptil 2 uker. Dersom muskelsymptomene går over og økningen i blod-CPK er $\leq$ grad 3, skal behandlingen gjenopptas med en dose på 55 mg ved første forekomst. Seponer Aumseqa permanent dersom symptomer/tegn kommer tilbake på et hvilket som helst tidspunkt ved denne dosen. Dersom muskelsymptomene ikke går over og CPK-økningen forblir $\geq$ grad 3, skal Aumseqa seponeres permanent.
Andre bivirkninger	$\geq$ grad 3	Tilbakehold Aumseqa i opptil 2 uker. Dersom bivirkningen bedres til $\leq$ grad 2: • gjenoppta behandlingen med en dose på 110 mg ved første gangs forekomst • gjenoppta behandlingen med en dose på 55 mg ved andre gangs forekomst. Seponer Aumseqa permanent dersom symptomer/tegn kommer tilbake på et hvilket som helst tidspunkt ved redusert dose (55 mg). Dersom bivirkningen ikke bedres til $\leq$ grad 2, skal Aumseqa seponeres permanent.

Grad = Alvorlighetsgrad gradert av National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) CPK = kreatinfosfokinase, EKG = elektrokardiogram, LVEF = venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, QTc = korrigert QT

Spesielle populasjoner

Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av pasientens alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet eller røykestatus (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på kliniske studier er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med mild (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på kliniske studier og populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Aumolertinib har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_C] < 30 ml/min) eller

nyresykdom i sluttstadiet. Forsiktighet skal utvises ved bruk av Aumseqa hos pasienter med alvorlig nyresvikt eller nyresvikt i sluttstadiet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Aumseqa hos barn eller ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.

To tabletter på 55 mg skal svelges hele med vann uten å tygges eller knuses.

Aumseqa skal tas til omtrent samme tid hver dag. Det kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

Familiær historikk med plutselig hjertedød eller polymorf ventrikulær arytmi (se pkt. 4.4).

QT/QTc-intervall > 500 ms, uavhengig av korreksjonsmetode (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vurdering av EGFR-mutasjonsstatus

Ved vurdering av bruk av Aumseqa som behandling for pasienter med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC, er det nødvendig å bestemme mutasjonsstatusen til EGFR. En validert EGFR-mutasjonstest skal utføres ved bruk av enten tumor-DNA fra en vevsprøve eller sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) fra en plasmaprøve.

Positiv bestemmelse av EGFR-mutasjonsstatus ved bruk av enten en vevsbasert eller plasmabasert test indikerer kvalifisering for behandling med Aumseqa. Dersom det imidlertid brukes en plasmabasert ctDNA-test og resultatet er negativt, anbefales det å følge opp med en tumorvevbasert test der det er mulig, da en plasmabasert test kan gi et falskt negativt resultat. Kun tester med dokumentert nytteverdi for bestemmelse av EGFR-mutasjonsstatus skal brukes.

Forlenget QTc-intervall

Forlengelse av QTc-intervallet har forekommet hos personer behandlet med Aumseqa (se pkt. 4.8). Ett tilfelle av plutselig hjertedød ble rapportert i kliniske studier med Aumseqa. Personer med klinisk viktige hjerateavvik i rytme og ledning, målt ved hvile-EKG, ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Pasienter skal informeres om risikoen for QT-forlengelse, tegn og symptomer (palpitasjoner, svimmelhet, synkope eller til og med hjerrestans) og rådes til å kontakte legen sin umiddelbart dersom dette oppstår.

Et EKG må utføres før behandlingsstart, minst én gang i løpet av de første 3 ukene av behandlingen, og deretter ved klinisk indikasjon. Hjerterefrekvenskorrigert QT (QTc) skal være mindre enn 480 ms før behandlingsstart, og ved unormal QT skal leger grundig revurdere nytte/risiko ved å starte Aumseqa (se pkt. 4.3). Dersom QTc-intervallforlengelsen er mellom 480 ms og 500 ms, skal oppstart av behandling med Aumseqa være unntaksvis og ledsages av nøye overvåking.

Seponering av behandling og dosejustering anbefales hos pasienter som utvikler bekreftet QTc-intervallforlengelse > 480 ms (se pkt. 4.2). Pasienter med forlengede QTc-intervaller som utvikler symptomer eller tegn på alvorlig arytmi, inkludert, men ikke begrenset til, torsade de pointes og ventrikulær takykardi, skal seponere behandlingen med Aumseqa permanent og umiddelbart behandles i henhold til standardbehandling.

Samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet kan øke risikoen for forlengelse av QTc-intervallet og skal unngås når det er mulig under behandling med Aumseqa. Pasienter skal behandles med forsiktighet og overvåkes nøye for forlengelse av QTc-intervallet dersom bruk av et egnet alternativ ikke er mulig (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Pasienter med hjertesvikt, elektrolyttforstyrrelser eller som bruker legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal gjennomgå regelmessig elektrokardiogram (EKG) og elektrolyttmonitorering. Ved kraftig oppkast og/eller diaré må det utføres en vurdering av unormale serumelektrolytter, spesielt hypokalemi/hypomagnesemi (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt

Hjertesvikt, inkludert livstruende eller fatale hendelser, har forekommet mindre vanlig hos personer behandlet med Aumseqa (se pkt. 4.8). Deltakerne måtte ha en LVEF > 40 % for å bli inkludert i de kliniske studiene.

For pasienter med kjente kardiovaskulære risikofaktorer eller tilstander som kan påvirke LVEF, skal hjertefunksjonen overvåkes. Som et minimum skal det utføres en LVEF-vurdering før behandlingsstart og under behandling med Aumseqa, ved klinisk indikasjon. For pasienter som utvikler symptomatisk hjertesvikt under behandling, skal hjertemonitorering inkludert LVEF-vurdering vurderes, og Aumseqa skal seponeres permanent (se pkt. 4.2 og 4.8).

Interstitiell lungesykdom (ILD)

ILD har forekommet hos personer behandlet med Aumseqa (se pkt. 4.8). ILD kan være dødelig eller livstruende. Personer med en anamnese med ILD, medikamentindusert ILD, strålepneumonitt som krevde steroidbehandling, eller tegn på klinisk aktiv ILD ble ekskludert fra de kliniske studiene. Pasienter med akutte episoder og/eller forverring av lungesyntomer (f.eks. dyspné, hoste eller feber) uten klar årsak skal undersøkes for mulig ILD under behandling med Aumseqa. Behandlingen skal avbrytes mens disse symptomene undersøkes. Dersom ILD bekreftes, skal Aumseqa seponeres permanent, og passende behandling for ILD igangsettes.

Venøse tromboemboliske hendelser

Tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og hjerneinfarkt, har blitt rapportert hos personer behandlet med Aumseqa, inkludert hos personer som fikk antitrombotiske midler (se pkt. 4.8). Dersom kliniske tegn og symptomer på tromboemboliske hendelser oppstår eller mistenkes, skal pasientene utredes raskt, etterfulgt av hensiktsmessig behandling. Aumseqa skal holdes tilbake, og pasienten skal stabiliseres før behandlingen gjenopptas.

Økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet og risiko for rabdomyolyse

Økt blod-CPK forekom i kliniske studier ved anbefalt dose (se pkt. 4.8). Selv om økt blod-CPK i de fleste tilfeller var asymptomatisk og ikke førte til seponering, forekom også grad 3-forhøyede CPK-nivåer med muskulære symptomer og grad 4-forhøyede CPK-nivåer med eller uten muskulære symptomer, som indikerer rabdomyolyse.

Blod-CPK skal måles før oppstart av Aumseqa og regelmessig under behandling, etter klinisk indikasjon.

Pasienter skal informeres om å rapportere eventuelle uforklarlige muskelsmerter, ømhet eller svakhet, problemer med å bevege armer eller ben, mørk te-farget urin eller redusert vannlating.

Samtidig administrering av Aumseqa skal unngås med legemidler som kan øke blod-CPK eller sterke CYP3A4-hemmere, da de kan øke risikoen for forhøyet blod-CPK og/eller muskelsymptomer (se pkt. 4.5).

Dersom rabdomyolyse oppstår, skal Aumseqa seponeres og behandling for rabdomyolyse igangsettes som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering med CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av Aumseqa med moderate eller sterke CYP3A4-hemmere skal unngås. Dersom samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (som grapefruktjuice, klaritromycin, itraconazol eller lopinavir) ikke kan unngås, skal dosen av Aumseqa reduseres fra 110 mg til 55 mg (se pkt. 4.5).

Rutineovervåking

Nyrefunksjon

Økt blod-CPK (se ovenfor) kan være assosiert med akutt nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen skal overvåkes før oppstart av Aumseqa, og regelmessig under behandling etter klinisk indikasjon.

Leverfunksjon

Unormale leverfunksjonstester (inkludert økning i alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [AST] og bilirubinnivåer i blodet) er observert under behandling med aumolertinib, inkludert sjelden rapportering av legemiddelindusert leverskade (DILI). Leverfunksjonen skal overvåkes før oppstart av Aumseqa, og regelmessig under behandling etter klinisk indikasjon. Overvåkingshyppigheten kan justeres i henhold til alvorlighetsgraden av avvik i leverfunksjon eller symptomer.

Laktose

Aumseqa inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder < 1 mmol natrium (23 mg) per daglige dose, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjoner av aumolertinib

Samtidig administrering med CYP3A4-hemmere

Aumolertinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4-enzymet. I en studie av legemiddelinteraksjoner (DDI) økte samtidig administrering av aumolertinib og en sterk CYP3A4-hemmer (itraconazol) aumolertinib-eksponeringen signifikant (arealet under plasmakonsentrasjons-tids-kurven [AUC] økte 3,7 ganger). Samtidig administrering av Aumseqa med moderate (f.eks. verapamil, flukonazol) eller sterke (f.eks. grapefruktjuice, klaritromycin, itraconazol, lopinavir) CYP3A4-hemmere skal unngås. Dersom samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, skal dosen av Aumseqa reduseres fra 110 mg til 55 mg (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering med BCRP- og P-gp-hemmere

Basert på *in vitro*-data er aumolertinib et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av aumolertinib med legemidler som

hemmer disse transportørproteinene skal unngås, da det kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av aumolertinib. Dersom samtidig administrering av slike hemmere ikke kan unngås, anbefales klinisk overvåking.

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjoner av aumolertinib

Samtidig administrering med CYP3A4-induktorer

I en DDI-studie reduserte samtidig administrering av aumolertinib og en sterk CYP3A4-induser (rifampicin) aumolertinib-eksponeringen (AUC redusert med omtrent 90 %). Samtidig administrering av Aumseqa med moderate (f.eks. bosentan, efavirenz) eller sterke (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoinnatrium, johannesurt) CYP3A4-induktorer anbefales ikke.

Potensial for at aumolertinib kan påvirke eksponeringen for andre legemidler

CYP3A-substrater

Aumolertinib reduserte eksponeringen for midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) med omtrent 27 % i en klinisk studie. Aumolertinib anses derfor som en svak induser av CYP3A og kan redusere konsentrasjonene av legemidler som er CYP3A-substrater. Samtidig bruk med sensitive CYP3A-substrater der små endringer i eksponering kan føre til tap av effekt (f.eks. noen hormonelle prevensjonsmidler, visse onkologiske midler eller antiinfeksjonsmidler) eller med CYP3A-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, fentanyl) skal unngås. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, skal man overvåke klinisk respons og vurdere dosejustering av CYP3A-substratet, i samsvar med forskrivningsinformasjonen.

Interaksjoner med legemiddeltransportører

Basert på *in vitro*-studier er aumolertinib en hemmer av P-glykoprotein (P-gp). I en klinisk DDI-studie økte aumolertinib gjennomsnittlig maksimal steady-state-konsentrasjon (C_{max}) og AUC for fexofenadin (sensitivt P-gp-substrat) med henholdsvis 86 % og 67 %. Forsiktighet skal utvises ved administrering av Aumseqa sammen med legemidler som er sensitive P-gp-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin), og disse pasientene skal overvåkes nøye for tegn på endret toleranse som følge av økt eksponering for samtidig administrerte legemidler mens de får Aumseqa.

Basert på en *in vitro*-studie er aumolertinib en hemmer av multidrug and toxin extrusion (MATE)1 og organisk kationtransportør (OCT)1. Ingen kliniske studier har blitt utført for å undersøke interaksjoner med MATE1- og OCT1-substrater; derfor er den potensielle *in vivo*-effekten av samtidig hemming av MATE1 eller OCT1 av Aumseqa ukjent. Forsiktighet anbefales når aumolertinib administreres samtidig med sensitive MATE1- eller OCT1-substrater med smal terapeutisk indeks.

Basert på en *in vitro*-studie er aumolertinib en hemmer av BCRP. Ingen kliniske studier er utført for å undersøke interaksjoner med BCRP. Samtidig administrering av aumolertinib og sensitive substrater av BCRP skal derfor unngås. Dersom slik samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales nøye klinisk overvåking for økt eksponering eller bivirkninger av substratet av BCRP.

Effekt av magesyrereduserende virkestoffer på aumolertinib

Ingen klinisk relevante endringer i aumolertinib-eksponering forventes med magesyrereduserende midler som famotidin eller omeprazol. Aumseqa kan administreres samtidig med magesyrereduserende midler uten dosejustering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Kvinner med fertilt potensial skal rådes til å unngå å bli gravide mens de bruker Aumseqa. Kvinnelige pasienter skal bruke svært effektiv prevensjon under behandling og i 4 uker etter at behandlingen med Aumseqa er avsluttet.

Aumseqa kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Råd pasienter til å unngå samtidig bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (f.eks. pille, plaster, ring). Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler skal rådes til å bruke en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. ikke-hormonelt intrauterint system) eller ytterligere ikke-hormonelt prevensjonsmiddel (f.eks. kondom) ved samtidig bruk og i 4 uker etter seponering av Aumseqa.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av aumolertinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjons- og utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3). Mekanisk sett har alle legemidler som målretter seg mot EGFR potensial til å forårsake fosterskade. Basert på virkningsmekanismen og prekliniske data, skal Aumseqa ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om aumolertinib eller metabolitter skilles ut i morsmelk. En risiko for ammende nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal avbrytes under behandling med Aumseqa og i 4 uker etter at behandlingen med Aumseqa er avsluttet.

Fertilitet

I dyrestudier ble det observert effekter på fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data om effekten av aumolertinib på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aumseqa har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet og svimmelhet har blitt rapportert hos noen pasienter etter administrering av Aumseqa. Pasienter som opplever disse symptomene skal rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene har forsvunnet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos personer behandlet med Aumseqa var aspartataminotransferase (ASAT) økt (40,4 %), hyponatremi (37,2 %), alaninaminotransferase (ALAT) økt (33 %), CPK i blodet økt (31,7 %), antall hvite blodceller (WBC) redusert (30,6 %), antall blodplater redusert (29,4 %), øvre luftveisinfeksjoner (23,3 %) og utslett (22,8 %). Den hyppigst rapporterte bivirkningen av grad ≥ 3 var CPK i blodet økt (7,5 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var venøs tromboembolisme (4,2 %), infeksjoner i nedre luftveier og lunger (2,8 %) og urinveisinfeksjon (1,1 %).

Behandlingsseponering på grunn av bivirkninger forekom hos 2,2 % av pasientene. Den vanligste bivirkningen som førte til seponering av behandlingen var ILD, som forekom hos 0,4 % av pasientene.

Behandlingsavbrudd og dosereduksjon på grunn av bivirkninger forekom hos henholdsvis 12,1 % og 3,1 % av pasientene. Den vanligste bivirkningen som førte til avbrudd eller dosereduksjon var CPK i blodet økt (forekom hos henholdsvis 6,1 % og 2,0 % av pasientene). Doseavbrudd på grunn av ALAT økt forekom hos 1,8 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Data beskrevet i denne delen gjenspeiler eksponering for Aumseqa hos personer med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. 545 pasienter fikk Aumseqa i anbefalt dose på 110 mg én gang daglig i to multisenter pivotale studier: én fase 3-studie i førstelinjebehandling (HS-10296-03-01, AENEAS) og én fase 1/2-studie hos pasienter som tidligere hadde blitt behandlet (HS-10296-12-01, APOLLO) (se pkt. 5.1).

Rapporterte bivirkninger er oppført i tabell 2 og listet opp etter organklasser, MedDRA-term og frekvens, med de hyppigste reaksjonene oppført først.

Følgende definisjoner gjelder for frekvensterminologien som brukes videre: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkninger rapportert hos personer behandlet med Aumseqa

Organklasser	Foretrukket MedDRA-term	Bivirkninger	
		Frekvens av alle grader	Frekvens av grad ≥ 3
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner i øvre luftveier ^a	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Urinveisinfeksjoner ^b	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Infeksjon i nedre luftveier og lunger ^c	Vanlige	Vanlige
	Konjunktivitt ^d	Vanlige	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Svært vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlige	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyponatremi ^{*e}	Svært vanlige	Vanlige
	Hypokalemi ^{*f}	Svært vanlige	Vanlige
	Nedsatt appetitt	Vanlige	Mindre vanlige
	Hyperurikemi	Vanlige	-
Øyesykdommer	Tørre øyne ^g	Vanlige	-
	Uklart syn ^h	Vanlige	-
	Øyeubehag ⁱ	Mindre vanlige	-
	Okulær hyperemi ^j	Mindre vanlige	-
	Unormal følelse i øyet ^k	Mindre vanlige	-
	Hornhinneforandringer ^l	Mindre vanlige	-
	Øyelokkødem ^m	Mindre vanlige	-
Hjertesykdommer	Hjertesvikt ⁿ	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon ^o	Vanlige	Vanlige
	Venøs tromboembolisme ^p	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste ^q	Svært vanlige	-
	Interstitiell lungesykdom ^r	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Munnsår ^s	Svært vanlige	-
	Oppkast	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Kvalme	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^t	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Pruritt	Svært vanlige	-
	Paronyki	Vanlige	-

Organklasser	Foretrukket MedDRA-term	Bivirkninger	
		Frekvens av alle grader	Frekvens av grad ≥ 3
	Tørr hud	Vanlige	-
	Dermatitt ^u	Vanlige	-
	Erytem ^v	Mindre vanlige	-
	Palmar-planar erytrodysestesi-syndrom	Mindre vanlige	-
	Follikulitt	Mindre vanlige	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Økt kreatinfosfokinase i blodet	Svært vanlige	Vanlige
	Rabdomyolyse	Vanlige	Vanlige
	Smerter i ekstremitetene	Vanlige	Mindre vanlige
	Myalgi	Vanlige	-
	Muskelsvakhet	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blodet *	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Proteinuri	Vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser	Aspartataminotransferase (AST) økt *	Svært vanlige	Vanlige
	Antall hvite blodceller (WBC) redusert ^{*w}	Svært vanlige	Vanlige
	Alaninaminotransferase (ALT) økt *	Svært vanlige	Vanlige
	Redusert antall blodplater ^{*x}	Svært vanlige	Vanlige
	Økt bilirubin i blodet ^{*y}	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram	Vanlige	Mindre vanlige
	Økt laktatdehydrogenase i blodet	Vanlige	-
	Økt gamma-glutamyltransferase	Vanlige	Mindre vanlige
	Redusert antall lymfocytter	Vanlige	Vanlige

Common Terminology Criteria for Adverse Events (Felles kriterier for terminologi ved bivirkninger - CTCAE) versjon 4.03. Alvorlighetsgraden av bivirkningene ble vurdert basert på CTCAE, som definerte grad 1 = mild, grad 2 = moderat, grad 3 = alvorlig, grad 4 = livstruende og grad 5 = død.

^a Inkluderer: akutt bihulebetennelse, laryngofaryngitt, nasofaryngitt, faryngitt, rhinitt, bihulebetennelse, betennelse i mandlene og øvre luftveisinfeksjon.

^b Inkluderer: cystitt, akutt pyelonefritt, uretritt og urinveisinfeksjon.

^c Inkluderer: atypisk lungebetennelse, bronkitt, lungebetennelse og purulent sputum.

^d Inkluderer: konjunktivitt og allergisk konjunktivitt.

^e Inkluderer: redusert natrium i blodet, hyponatremi*.

^f Inkluderer: redusert kalium i blodet, hypokalemi*.

^g Inkluderer: tørre øyne og xeroftalmi.

^h Inkluderer: synshemming og tåkesyn.

ⁱ Inkluderer: øyesmerter og øyeubehag.

^j Inkluderer: okulær hyperemi, konjunktivalblødning og øyeblikning.

^k Inkluderer: unormal følelse i øyet og følelse av fremmedlegeme i øynene.

^l Inkluderer: hornhinneeksfoliering og hornhinneopasitet.

^m Inkluderer: øyelokkødem og hevelse i øyelokket.

ⁿ Inkluderer: hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, redusert ejeksjonsfraksjon og lungeødem.

^o Inkluderer: økt blodtrykk, hypertensjon.

^p Inkluderer: dyp venetrombose, lungeemboli, venøs trombose i ekstremiteter, hjerneinfarkt og hjernetrombose.

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

^r Inkluderer: bronkiolitt, interstitiell lungesykdom og pneumonitt.

^s Inkluderer: årtøst magesår, munntørhet, glossodyn, munnsår, smerter i munnen, stomatitt og tungsår.

^t Inkluderer: legemiddelutslett, papler, makula, utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustuløst utslett og urtikaria.

^u Inkluderer: dermatitt og akneiform dermatitt.

^v Inkluderer: erytem og erythema nodosum.

^w Inkluderer: nøyтроpeni, redusert antall nøyтроfiler og redusert antall hvite blodceller*.

^x Inkluderer: redusert blodplatetall* og trombocytopeni.

^y Inkluderer: økt bilirubin i blodet og hyperbilirubinemi.

* Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke av bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Interstitiell lungesykdom (ILD)

I kliniske studier (N = 545) ble ILD rapportert hos 16 deltakere (2,9 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Ett tilfelle av ILD med dødelig utfall ble rapportert. Median tid til debut av ILD var 124 dager (område: 2 dager – 932 dager). Median tid til resolusjon av ILD var 41 dager (område: 14- 702 dager). For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Hjertesvikt

I kliniske studier (N = 545) ble hjertesvikt rapportert hos 4 deltakere (0,7 %). To deltakere (0,4 %) rapporterte hjertesvikt av grad ≥ 3 . Median tid til debut av hjertesvikt av enhver grad var 249 dager (område: 84 dager–381 dager), og median tid til resolusjon var 35 dager (område: 22 dager–160 dager). Én deltaker med hjertesvikt døde på grunn av lungeødem og blødning i øvre mage-tarmkanal. Fire deltakere (0,7 %) hadde en nedgang i LVEF på ≥ 10 % til en absolutt verdi < 50 %. Nitten deltakere (3,5 %) hadde en nedgang i LVEF på ≥ 15 %, men absolutt LVEF forble ≥ 50 % hos disse deltakerne. For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

QTc-forlengelse

I kliniske studier (N = 545) ble QTc-forlengelse rapportert hos 51 deltakere (9,4 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 4 deltakere (0,7 %) var hendelsene grad ≥ 3 . Median tid til debut av enhver grad av QT-forlengelse var 22 dager (område: 1 dag – 839 dager) og median tid til resolusjon var 100 dager (område: 1 dag – 1 068 dager). Syv deltakere (1,3 %) hadde symptomatiske hendelser, hvorav 4 (0,7 %) var grad ≥ 3 . De rapporterte symptomatiske hendelsene var hjertestans, hjerte- og respirasjonsstans, plutselig hjertedød, synkope (n = 2) og ventrikulær arytmi (n = 2). Median tid til debut av synkope og ventrikulær arytmi var henholdsvis 204 dager og 252 dager. To deltakere med QT-forlengelse døde: én på grunn av plutselig hjertedød og én på grunn av hjerte- og respirasjonsstans. Fem deltakere (0,9 %) hadde et maksimalt absolutt QTcF-intervall > 500 ms, og 23 personer (4,2 %) hadde en maksimal endring i QTcF fra baseline > 60 ms. For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Diaré

I kliniske studier (N = 545) ble diaré rapportert hos 72 deltakere (13,2 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 4 deltakere (0,7 %) var hendelsene grad ≥ 3 . Median tid til debut av enhver grad av diaré var 27 dager (område: 1 dag – 1 046 dager) og median tid til resolusjon var 13 dager (område: 1 dag – 846 dager). Tre deltakere (0,6 %) opplevde diaré som alvorlig bivirkning. Én deltaker rapporterte kaliumubalanse. Seks deltakere rapporterte hypokalemi av grad 3. For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2.

Økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet og rabdomyolyse

I kliniske studier (N = 545) ble økt CPK i blodet rapportert hos 173 deltakere (31,7 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 41 deltakere (7,5 %) var hendelsene grad ≥ 3 . Median tid til debut av enhver grad av økt CPK i blodet var 64 dager (område: 1 dag – 926 dager) og median tid til resolusjon var 215 dager (område: 4 dager – 1 156 dager). Økt CPK i blodet førte til seponering av behandlingen hos 1 deltaker (0,2 %). Hendelser med økt CPK i blodet ble ansett som rabdomyolyse dersom de var grad 3 med muskelrelaterte symptomer eller grad 4 med eller uten muskelrelaterte symptomer. Totalt 14 deltakere (2,6 %) behandlet med Aumseqa 110 mg ble ansett å ha opplevd rabdomyolyse. For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Leverdysfunksjon

I kliniske studier (N = 545) ble leverdysfunksjon rapportert hos 204 deltakere (37,4 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 20 (3,7 %) av disse deltakerne var hendelsene grad ≥ 3 . Median tid til debut av enhver grad av leverdysfunksjon var 44 dager (område: 1 dag – 841 dager) og median tid til resolusjon var 62 dager (område: 2 dager – 1 036 dager). Økning i ASAT- og ALAT-nivåer ble rapportert hos

henholdsvis 118 (21,7 %) og 110 (20,2 %) deltakere. Tretten deltakere (2,4 %) rapporterte økning i ASAT av grad ≥ 3 , og 5 deltakere (0,9 %) rapporterte økning i ALAT av grad ≥ 3 . Én deltaker (0,2 %) rapporterte medikamentindusert leverskade av grad ≥ 3 med en tid til debut på 8 dager og en tid til resolusjon på 6 dager. For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Venøs tromboembolisme (VTE)

I kliniske studier (N = 545) ble VTE (inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og venøs trombose i ekstremitet) rapportert hos 39 deltakere (7,2 %) behandlet med Aumseqa 110 mg. Hos 17 deltakere (3,1 %) var hendelsene grad ≥ 3 . Median tid til debut av enhver grad av VTE var 229 dager (område: 8 dager – 1 087 dager) og median tid til resolusjon var 142 dager (område: 7 dager – 830 dager). Lungeemboli ble rapportert av 21 deltakere (3,9 %), hvor 15 (2,8 %) av hendelsene var grad ≥ 3 . Venøs trombose i ekstremitet ble rapportert av 16 deltakere (2,9 %), hvor 2 (0,4 %) av hendelsene var grad ≥ 3 . Dyp venøs trombose ble rapportert av 9 deltakere (1,7 %), hvor 1 (0,2 %) av hendelsene var grad ≥ 3 . I tillegg ble hjerneinfarkt og hjernetrombose rapportert hos henholdsvis 4 (0,7 %) og 1 (0,2 %) deltakere, hvor 3 (0,6 %) av hendelsene var grad ≥ 3 . For spesifikke anbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med utilsiktet overdosering med Aumseqa hos mennesker er begrenset. Den høyeste dosen som er studert var 260 mg én gang daglig. Den potensielle toksisiteten til Aumseqa ved doser på 260 mg og over er ukjent. Bivirkningene som ble observert ved en dose på 260 mg var primært kvalme og anemi.

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdosering med Aumseqa. Ved overdose eller mistanke om overdose, skal pasienten overvåkes nøye, behandling med Aumseqa skal seponeres, og symptomatisk behandling skal gis etter klinisk behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01E B11.

Virkningsmekanisme

Aumolertinib er en irreversibel, småmolekylær tyrosinkinasehemmer (TKI) av EGFR med hemmende aktivitet mot EGFR TKI-sensibiliserende mutasjoner (henholdsvis EGFR exon 19 [Ex19Del]-delesjon og EGFR L858R) og EGFR TKI-resistensmutasjon (EGFR T790M). Den viktigste aktive metabolitten til aumolertinib, HAS-719, viste en lignende aktivitetsprofil som aumolertinib.

Farmakodynamiske effekter

Antiproliferativ aktivitet

In vitro-studier viste at aumolertinib kraftig hemmet proliferasjon av EGFR T790M-mutante kreftcellerlinjer, inkludert NCI-H1975 (T790M/L858R) og PC9-GR (T790M/Del19), med IC₅₀-er på henholdsvis 3,3 nM og 2,7 nM. Aumolertinib utøvde også kraftig hemming av proliferasjon av EGFR-aktiverende mutante kreftcellerlinjer, inkludert HCC827 (EGFR Del19) og PC9 (EGFR Del19), med

IC50-verdier på henholdsvis 3,3 nM og 4,1 nM. Aumolertinib utøvde kun svak hemming proliferasjonen av EGFR-villtype kreftcellelinje A431, med en IC50 på 596,6 nM.

In vivo førte aumolertinib til tumorkrymping i EGFR T790M/L858R og EGFR-aktiverende mutant xenograftmodeller hos mus. I motsetning til dette viste aumolertinib minimal tumorveksthemming i A431-xenograftmodellen med WT EGFR.

Effekter på QTc-intervall-varighet

Aumseqa's potensiale for forlengelse av QTc-intervallet ble vurdert hos 49 personer som fikk Aumseqa. Serielle EKG-er ble tatt ved baseline, etter en enkelt dose og ved steady-state for å evaluere effekten av Aumseqa på QTc-intervaller. En konsentrasjons-QT-analyse forutså en QTc-intervallforlengelse ved 110 mg på 9,06 ms med en øvre grense på 11,01 ms (90 % konfidensintervall [KI]).

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlede deltakere med EGFR-mutasjonspositiv lokalt avansert eller metastatisk NSCLC i fase 3-studien (HS-10296-03-01, AENEAS)

Effekten og sikkerheten til Aumseqa ved behandling av deltakere med lokalt avansert eller metastatisk NSCLC med EGFR TKI-sensibiliserende mutasjoner, som ikke hadde fått noen systemisk behandling, ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert, multisenter fase 3 klinisk studie (AENEAS) i Kina. Tumorvevsprøver eller blodprøver måtte ha én av de to vanlige EGFR-mutasjonene som er kjent for å være assosiert med EGFR TKI-sensitivitet (Ex19Del og/eller L858R).

Totalt 429 deltakere ble randomisert 1:1 til å motta Aumseqa (110 mg én gang daglig, n = 214) eller gefitinib (250 mg én gang daglig, n = 215). Hver behandlingssyklus varte i 21 dager uten mellomrom mellom syklusene (dvs. kontinuerlig dosering). Randomiseringen ble stratifisert etter EGFR-mutasjoner (Ex19Del eller L858R) og tilstedeværelse av hjernemetastasesstatus ved baseline (ja eller nei). Deltakerne fortsatte behandlingen inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel risiko for pasientens helse eller frivillig seponering. For deltakere som fikk gefitinib var det tillatt med crossover til åpen Aumseqa etter progresjon, forutsatt at tumorprøver testet positivt for T790M-mutasjonen.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver. De sekundære endepunktene inkluderte objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DoR).

Baseline demografiske og sykdomsmessige karakteristikk i AENEAS-studien for den totale populasjonen var: medianalder (59,3 år, ≥ 65 år (31,5 %), kvinne (62,7 %), røyker (aldri) (69,9 %), asiat (100 %), tumorstadium IIIB (6,8 %), tumorstadium IV (93,2 %), tumortype: adenokarsinom (98,1 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 1 (74,8 %), CNS-metastase (26,8 %). Av de registrerte deltakerne hadde 65,5 % Ex19DEL-mutasjonen, og 34,5 % hadde L858R-mutasjonen. Totalt sett var demografien og sykdomskarakteristikkene balansert mellom behandlingsarmene.

I den primære analysen (data-cut-off [DCO] 15. januar 2021) viste Aumseqa en statistisk signifikant og klinisk meningsfull forbedring i utprøverburdert PFS sammenlignet med gefitinib ved den primære analysen (median henholdsvis 19,1 måneder og 9,7 måneder, hazard ratio (HR) = 0,46, 95 % KI: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). På tidspunktet for den primære analysen var median oppfølgingsvarighet 20,5 måneder i Aumseqa-gruppen og 20,7 måneder i gefitinib-gruppen.

En oppdatert analyse ble utført med DCO-dato 6. august 2021, og var i samsvar med den primære analysen. Median oppfølgingstid var 26,2 måneder i aumolertinib-gruppen og 26,3 måneder i gefitinib-gruppen.

Tabell 3 presenterer oppdaterte data for utprøverburdert PFS, ORR og DoR.

Tabell 3. Effekteresultater fra AENEAS-studien basert på utprøvervurdering

Effektparameter	Aumsega	Gefitinib
Progresjonsfri overlevelse		
Antall deltakere med hendelser (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Median PFS i måneder (95 % KI)	19,8 (17,7, 23,4)	9,7 (8,3, 12,5)
HR (95 % KI) ^[1]	0,45 (0,35, 0,57)	
Objektiv responsrate [‡]		
ORR, % (95 % KI)	74,8 (68,4, 80,4)	72,1 (65,6, 78,0)
Komplett respons (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Delvis respons (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Responsvarighet [‡]		
Median DoR i måneder (95 % KI)	19,2 (15,5, 22,1)	8,3 (6,9, 11,1)

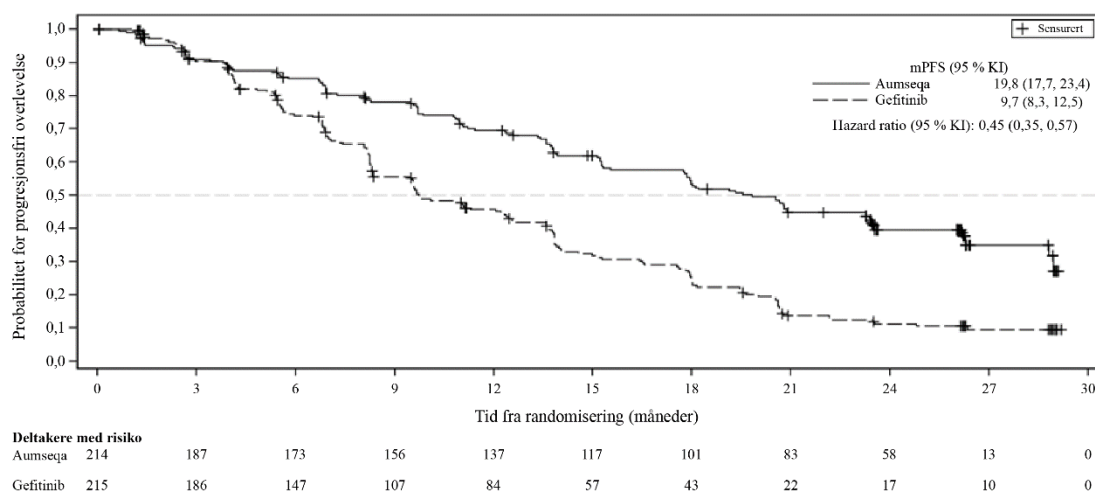
Merk: [1] Stratifisert Cox proporsjonal hazards-modell.

KI: konfidensintervall, HR: hazard ratio, IA: ikke aktuelt/tilgjengelig

[‡]Data for ORR og DOR basert på ubekreftet respons.

Figur 1 viser et Kaplan-Meier-plott for utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse i AENEAS-studien.

Figur 1. Kaplan-Meier-estimer av utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i AENEAS-studien ^{*§}



^{*}Fullt analysesett (FAS)

[§]. Data-cut-off (DCO) er 6. august 2021

I en påfølgende analyse med DCO-dato 30. september 2022 døde totalt 109 personer (50,9 %) i aumolertinib-behandlingsarmen og 126 personer (58,6 %) i gefitinib-behandlingsarmen. Median OS på oppdatert DCO-dato var 39,16 måneder i aumolertinib-armen og 31,15 måneder i gefitinib-armen.

CNS-analyse (post-hoc)

Av 429 deltakere hadde 106 deltakere (51 i Aumsega-armen og 55 i gefitinib-armen) hjernemetastaser ved baseline identifisert og bekreftet av IRC. I denne gruppen av deltakere, unntatt 7 deltakere som fikk behandling med strålebehandling innen 3 måneder før studiestart, var ORR 60,4 % (95 % KI: 45,3, 74,2) for Aumsega vs. 47,1 % (95 % KI: 32,9, 61,5) for gefitinib.

Tidligere behandlede deltakere med EGFR-mutasjonspositiv lokalt avansert eller metastatisk NSCLC i fase 1/2-studien HS-10296-12-01 (APOLLO)

HS-10296-12-01 (APOLLO)-studien, en del 3 (doseforlengelse), åpen, enkeltarmsstudie, evaluerte sikkerheten og effekten av Aumsega ved anbefalt dose på 110 mg én gang per dag hos deltakere som var positive for T790M-mutasjonen. Deltakerne måtte være positive for T790M-mutasjonen ved hjelp

av sentrallaboratorietesting¹ ved bruk av en biopsiprøve tatt etter sykdomsprogresjon etter den siste EGFR TKI-behandlingen. Det primære effektendepunktet var ORR vurdert ved ICR.

Deltakere (n = 244) i alderen 27 til 87 år (median 61,0 år med 37,3 % av deltakerne $\geq$ 65 år) fikk Aumseqa én gang per dag. Av disse var 142 (58,2 %) kvinner og 102 (41,8 %) menn; 178 (73,0 %) hadde aldri røykt, 4 var aktive røykere (1,6 %) og 62 (25,4 %) hadde sluttet å røyke. Alle deltakernes svulster hadde T790M-mutasjonen, inkludert de 155 deltakerne (63,5 %) med en ekson 19-delesjon, de 85 deltakerne (34,8 %) med en L858R-mutasjon og de 4 deltakerne (1,6 %) med andre EGFR-mutasjoner. Åttifem deltakere (34,8 %) hadde en ECOG PS-score på 0 og 159 (65,2 %) hadde en score på 1. Nitti deltakere (36,9 %) hadde hjernemetastaser.

ORR vurdert av IRC var 65,6 % (95 % KI: 59,2, 71,5) for den primære analysen. Med ytterligere 31 måneder med langtidsoppfølging etter den primære analysen var ORR vurdert av IRC på 68,9 % (95 % KI: 62,6, 74,6). Langtidsanalyser rapporterte en median DoR på 15,1 måneder (95 % KI: 12,9, 16,6) per IRC.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Aumseqa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lungekreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering ble aumolertinib raskt absorbert, og median maksimal plasmakonsentrasjon var 4 til 6 timer etter enkelt og gjentatt dosering. Median maksimal plasmakonsentrasjon av den primære aktive metabolitten HAS-719 ble observert 4 til 6 timer etter dosering ved gjentatt dosering. Eksponering for aumolertinib og HAS-719 (AUC) og $C_{\max}$ økte på en litt mindre enn proporsjonal måte i doseringsområdet 55 til 220 mg. Steady-state-konsentrasjoner av aumolertinib ble oppnådd i løpet av 8 dager med omtrent 1,8 ganger akkumulering i AUC etter administrering én gang per dag. Steady-state-konsentrasjoner av HAS-719 ble oppnådd i løpet av 15 dager, med omtrent 4,6 ganger høyere akkumulering i AUC etter dosering av aumolertinib én gang per dag.

De farmakokinetiske parametrene for aumolertinib og HAS-719 ved multiple doser vises i tabell 5.

Tabell 5. Farmakokinetiske parametere for aumolertinib og HAS-719 ved multiple doser etter oral administrering av aumolertinib 110 mg hos voksne med NSCLC

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

* Basert på ikke-kompartimentell analyse fra del 3, doseforlengelsesdelen, av fase 1/2-studien

AUC_{τ} = arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven fra tid null til slutten av doseringsintervallet, $C_{\max}$ = maksimum konsentrasjon, $C_{\min}$ = laveste konsentrasjon, CV = variasjonskoeffisient

¹ Cobas® EGFR-mutasjonstest v2 ble brukt til å identifisere mutasjoner i ekson 18, 19, 20 og 21 av EGFR-genet i vevs- og plasmaprøver. Realtids-polymerasekjedereaksjonstesten (PCR) brukes som en ledsagende diagnostikk for å hjelpe til med å velge NSCLC-deltakere for behandling med EGFR-tyrosinkinasehemmere.

Effekter av mat

Basert på en klinisk farmakokinetisk studie endrer ikke mat aumolertinibs biotilgjengelighet i klinisk meningsfull grad (AUC økte med 20 % [90 % KI: 10, 30] uten endring i C_{max}).

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var det tilsynelatende volumet av aumolertinib-distribusjon hos personer med NSCLC ved steady-state 875 l. *In vitro*-plasma-proteinbindingen av aumolertinib og HAS-719 er høy ($\geq 99,5$ %). Aumolertinib ble vist å binde både albumin og α -syreglykoprotein uten konsentrasjonsavhengighet ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*. Blod/plasma-forholdet for aumolertinib hos mennesker var < 1 , noe som indikerer begrenset partisjonering til røde blodceller.

Biotransformasjon

Aumolertinib metaboliseres primært av cytokrom P450-isoenzym CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP3A5, CYP1A2 og CYP2A6. HAS-719 er en aktiv hovedmetabolitt i sirkulasjonen som dannes via N-demetylering.

Eliminasjon

Etter en enkelt oral administrering av en dose på 110 mg aumolertinib hos mennesker, ble omtrent 85 % av den administrerte dosen eliminert i avføring som aumolertinib og dets metabolitter, mens omtrent 5 % av dosen ble eliminert i urin. Gjennomsnittlig terminal halveringstid for aumolertinib og HAS-719 var henholdsvis omtrent 31 og 55 timer.

Annen informasjon om legemiddelinteraksjoner (DDI)

Interaksjoner med transportørproteiner

In vitro-studier har vist at aumolertinib ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 og MATE2-K.

Basert på *in vitro*-studier hemmet ikke aumolertinib OATP1B3, OAT3, MATE2-K eller gallesalteksportpumpen (BSEP). Aumolertinib er en svak hemmer av organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, organisk aniontransportør (OAT)1 og OCT2 *in vitro*. Med tanke på C_{max} for aumolertinib etter en dose på 110 mg én gang per dag, forventes det ikke at legemiddelinteraksjoner mellom aumolertinib og OATP1B1-, OAT1- og OCT2-substrater er klinisk relevante.

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

Basert på *in vitro*-studier er aumolertinib en hemmer av BCRP. Legemiddelinteraksjoner mellom aumolertinib og BCRP-substrater forventes imidlertid ikke å være klinisk relevante basert på en fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) analyse.

Interaksjoner med legemiddelmetaboliserende enzymer

Basert på *in vitro*-studier hemmet ikke aumolertinib de viktigste humane cytokrom P450-enzymene (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 [2 substrater]).

In vitro induerte aumolertinib CYP1A2-ekspresjon, men denne effekten forventes ikke å være klinisk relevant. *In vitro* induerte aumolertinib CYP3A4-ekspresjon og var en tidsavhengig hemmer av CYP3A. Aumolertinib reduserte eksponeringen for midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) med omtrent 27 % i en klinisk studie, og anses derfor som en svak inducer av CYP3A (se pkt. 4.5).

Aumolertinib ble funnet å være en hemmer av UGT1A1 og UGT2B7 *in vitro*. Med tanke på C_{max} -konsentrasjonene ved steady-state etter 110 mg daglig dose, er dette sannsynligvis ikke klinisk relevant. Tarminteraksjoner kan ikke utelukkes, men den kliniske effekten er ukjent.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, kroppsvekt og etnisitet

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det ikke identifisert noen klinisk signifikante sammenhenger mellom steady-state-eksponering (AUC_{ss}) og pasientens alder (område: 27 til 89 år), kjønn (60 % kvinner), etnisitet og kroppsvekt (område: 37 til 106 kg).

De fleste friske frivillige og deltakerne i studier hittil har vært av Han-kinesisk etnisk bakgrunn. Data fra en PK-brostudie med enkeltdoser hos friske frivillige fant imidlertid ingen klinisk meningsfulle forskjeller i aumolertinibs PK mellom kinesiske og ikke-kinesiske personer (inkludert kaukasiske, svarte/afroamerikanske og latinamerikanske/latino deltakere). En ytterligere steady-state PK-studie hos europeiske deltakere med NSCLC fant ingen klinisk meningsfulle PK-forskjeller for aumolertinib og metabolitten HAS-719 mellom kinesiske og ikke-kinesiske (kaukasiske) deltakere.

Nedsatt leverfunksjon

Levermetabolisme er den viktigste ruten for clearance av aumolertinib, og CYP3A4 er det viktigste enzymet som katalyserer biotransformasjonen av aumolertinib. I kliniske studier ble C_{max} og AUC redusert med opptil 54 % og 31 % hos personer med moderat leversvikt, og med henholdsvis omtrent 64 % og 50 % hos personer med alvorlig leversvikt, sammenlignet med friske kontrollpersoner. I kliniske studier ble det imidlertid ikke observert klinisk relevante endringer i eksponeringen for ubundet aumolertinib hos personer med mild (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) leversvikt.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det ikke identifisert noen effekt på leverfunksjon (vurdert av markørene for leverfunksjon ASAT, ALAT, albumin, total bilirubin og kategorien leversvikt i henhold til National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) av eksponering for aumolertinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra kliniske studier indikerer at renal clearance av aumolertinib er ubetydelig. Følgelig forventes det ikke at aumolertinibs farmakokinetikk vil endres av redusert nyrefunksjon.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse var eksponeringen for aumolertinib og HAS-719 lik hos deltakere med mild nedsatt nyrefunksjon ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min), deltakere med moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min) og deltakere med normal nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Aumolertinib har ikke blitt evaluert hos deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) eller nyresykdom i sluttstadiet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De viktigste funnene som ble observert i studier av toksisitet ved gjentatt dosering hos rotter og/eller hunder, omfattet effekter i hud, mage-tarmkanal, munn, øyne, brystkjertler hos hanner, lever og lunger, som var i samsvar med farmakologien til EGFR-hemming. De observerte funnene ga ingen sikkerhetsmargin i forhold til klinisk relevant eksponering. Målgantoksisitet ved tolererte doser ble vanligvis enten helt eller delvis gjenopprettet under eller på slutten av restitusjonsfasen av den kroniske toksisiteten.

Ikke-kliniske data indikerer at aumolertinib og dens metabolitt (HAS-719) hemmer h-ERG-kanalen, og QTc-forlengende effekter kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med aumolertinib. Resultater fra *in vitro*-studier viste at aumolertinib ikke forventes å være fototoksisk.

Reproduksjonstoksitet

I en fertilitetsstudie på rotter der dosering ble startet før implantasjon, ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig antall corpus lutea, implantasjonssteder og levende fostre ved 100 mg/kg sammen med en økning i postimplantasjonstap. Ingen behandlingsrelaterte endringer ble observert på

sædparametre. Tatt i betraktning også noen publiserte data som rapporterer subfertilitet hos mus som mangler Egfr-ekspresjon, kan fertiliteten hos hunner svekkes av behandling med aumolertinib. Eksponeringsnivåene ved dosen 30 mg/kg som har vist seg å ikke ha noen effekt på fertilitet hos rotter, er sammenlignbare med det som oppnås hos pasienter ved maksimal anbefalt dose.

I en studie av embryoføtal utvikling hos rotter var det ingen aumolertinib-relaterte effekter på embryoføtal utvikling ved doser opptil 100 mg/kg (tilsvarende 3,4 ganger klinisk eksponering ved maksimal anbefalt dose for mennesker).

I en studie av embryoføtal utvikling hos kaniner fikk dyrene doser fra 5 til 30 mg/kg/dag, som tilsvarte eksponeringsnivåer lavere (0,1 til 0,6 ganger) enn de som oppnås hos pasienter ved maksimal anbefalt dose. Maternal toksisitet ble observert ved alle doseringsnivåer. Spesielt ble det observert maternal død og spontanabort ved ≥ 15 mg/kg, og for tidlig fødsel forekom ved 30 mg/kg. Fosterdødelighet ble observert ved alle doseringsnivåer, med en reduksjon i antall levende fostre ved 30 mg/kg. Undersøkelse av fostre viste behandlingsrelaterte effekter på fosterets brystbenutvikling (redusert ossifikasjonsrate ved alle doser og redusert antall brystben ved ≥ 15 mg/kg), samt en økning i en abnormalitet i arterieborisering (ved alle doser).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglykolat (type a)

Laktose

Natriumstearyl fumarat (E485)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum (E553b)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit boks i høytetthetspolyetylen (HDPE) med en barnesikret lukkeanordning av aluminium med varmeinduksjonsforsegling, en beholder med silikageltørkemiddel inni og en hvit polypropylenkork (PP).

Hver boks inneholder 60 filmdrasjerte tabletter.

Hver eske inneholder én boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER

EU/1/25/2006/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aumseqa 55 mg tabletter, filmdrasjerte
aumolertinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder aumolertinibmesilat tilsvarende 55 mg aumolertinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet eller ta det ut av boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/25/2006/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

aumsepa 55 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKSEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aumseqa 55 mg tabletter, filmdrasjerte
aumolertinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder aumolertinibmesilat tilsvarende 55 mg aumolertinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/25/2006/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aumseqa 55 mg tabletter, filmdrasjerte aumolertinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aumseqa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du tar Aumseqa
3. Hvordan du tar Aumseqa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aumseqa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aumseqa er og hva det brukes mot

Aumseqa inneholder virkestoffet aumolertinib, som tilhører en gruppe legemidler kalt proteinkinasehemmere som brukes til å behandle kreft. Aumseqa brukes til å behandle voksne med ikke-småcellet lungekreft som har visse endringer (mutasjoner) i genet som koder for EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor).

Aumseqa brukes dersom kreften din er lokalt avansert eller har spredt seg til andre deler av kroppen. Den kan brukes:

- som det første legemidlet du får mot kreft når kreften har mutasjoner som kalles aktiverende EGFR-mutasjoner, eller
- dersom du allerede har blitt behandlet for kreften din med andre proteinkinasehemmere, og kreften din er EGFR T790M-mutasjonspositiv.

Hvordan Aumseqa virker

I lungekreftceller er EGFR-proteinet ofte overaktivt på grunn av genmutasjoner, noe som forårsaker ukontrollert vekst av kreftceller. Aumseqa virker ved å blokkere EGFR når den inneholder spesifikke mutasjoner. Dette kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Det kan også bidra til å redusere størrelsen på svulsten.

Spør legen din dersom du har spørsmål om hvordan dette legemidlet virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du tar Aumseqa

Bruk ikke Aumseqa

- dersom du er allergisk overfor aumolertinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har eller har hatt:

- en hjerterytmeforstyrrelse, som unormalt rask eller uregelmessig hjerterytme eller en tilstand som kalles QT-forlengelse;
- biologiske slektninger som har hatt unormalt rask eller uregelmessig hjerterytme eller som døde plutselig av hjerteproblemer.

Snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Aumseqa dersom:

- du har hatt betennelse i lungene dine,
- du har hatt hjerteproblemer eller forhøyet blodtrykk – legen din vil følge nøye med på deg,
- du har hatt en blodpropp i en blodåre
- du har en historikk med nyre- eller leversykdom – legen din vil utføre tester for å måle hvordan nyrene og leveren din fungerer, og kan fortsette å overvåke dem under behandlingen.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet.

Fortell legen umiddelbart mens du tar dette legemidlet dersom:

- du får plutselige pustevansker sammen med hoste eller feber,
- du har rask eller uregelmessig hjerterytme, svimmelhet, ørhet, ubehag i brystet, kortpustethet eller besvimelse,
- du har kraftig diaré eller oppkast,
- du har uforklarlige muskelsmerter, -ømhet eller -svakhet, problemer med å bevege armer eller ben, mørk te-farget urin eller redusert vannlating. Dette kan være tegn på at musklene dine er i ferd med å få alvorlig betennelse.

Barn og ungdom

Aumseqa skal ikke gis til barn eller ungdom, da det ikke er kjent om Aumseqa er trygt og effektivt hos personer under 18 år.

Andre legemidler og Aumseqa

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer plantebaserte legemidler og reseptfrie legemidler. Dette er fordi Aumseqa kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan Aumseqa virker.

Aumseqa kan påvirke hvor godt følgende legemidler virker og/eller øke bivirkningene av disse legemidlene, eller disse legemidlene kan påvirke bivirkningene av Aumseqa. Spør legen eller apoteket om legemidlene du tar, spesielt:

- verapamil – brukes mot høyt blodtrykk og for å kontrollere brystmerter
- posakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – brukes til å behandle soppinfeksjon
- ritonavir, kobicistat, nelfinavir, lopinavir – brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) / aids
- klaritromycin – brukes til å behandle bakteriell infeksjon
- dabigatran – brukes for å forebygge blodpropp
- feksofenadin – brukes til å behandle allergisymptomer
- digoksin – brukes mot uregelmessig hjerterytme eller andre hjerteproblemer
- kolkisin – brukes til å lindre symptomene på gikt
- nefazodon – brukes til å behandle depresjon
- metformin – brukes til å behandle diabetes type 2

Følgende legemidler kan redusere hvor godt Aumseqa virker. Spør legen eller apoteket om legemidlene du tar:

- fenytoinnatrium, karbamazepin, fenobarbital – brukes mot anfall.
- rifampicin, rifabutin – brukes mot tuberkulose og til behandling av bakteriell meningitt.

- Johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon.
- bosentan – brukes mot høyt blodtrykk i lungene.
- mitotan – brukes til å behandle Cushings sykdom
- efavirenz – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids.

Dersom du tar noen av legemidlene som er oppført ovenfor, må du informere legen før du tar Aumseqa.

Legen vil diskutere passende behandlingsalternativer med deg.

Inntak av Aumseqa sammen med mat og drikke

Du bør unngå å drikke grapefruktjuice mens du tar Aumseqa, da det kan øke bivirkningene.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Fordi det kan være en risiko for at et ufødt barn blir skadet av Aumseqa, skal du ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet.

Dersom du kan bli gravid, skal du bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 4 uker etter at du er ferdig med behandlingen med Aumseqa. Dette er fordi dette legemidlet kan forbli i kroppen din en stund.

Aumseqa kan påvirke hvor godt p-piller virker. Diskuter med legen hvilke prevensjonsmetoder som er mest hensiktsmessige.

Dersom du blir gravid under behandlingen, fortell legen umiddelbart. Legen vil avgjøre sammen med deg om du skal fortsette å ta Aumseqa.

Amming

Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet. Dette er fordi det ikke er kjent om legemidlet kan gå over i morsmelk og om det er en risiko for barnet. Amming skal avbrytes under behandling med Aumseqa og i 4 uker etter at behandlingen med Aumseqa er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Aumseqa har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du kan oppleve tretthet og svimmelhet. Dersom du opplever tretthet og/eller svimmelhet, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene er forsvunnet.

Aumseqa inneholder laktose

Aumseqa inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

Aumseqa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per daglig dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du tar Aumseqa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Anbefalt dose er to 55 mg tabletter én gang daglig.

Om nødvendig kan legen redusere dosen til én tablett på 55 mg per dag eller midlertidig stoppe behandlingen. Det er viktig å fortelle legen om bivirkningene du opplever.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Aumseqa-tabletter tas gjennom munnen.
- Svelg tablettene hel med litt vann. Ikke knus eller tygg tablettene, da disse tablettene er laget for å svelges hele.
- Tablettene kan tas med eller uten mat.
- Ta Aumseqa hver dag til omtrent samme tid.

Fortell legen, sykepleieren eller apoteket hvis du har problemer med å svelge tablettene.

Dersom du tar for mye av Aumseqa

Dersom du tar flere tabletter enn du skal, må du kontakte legen eller apoteket umiddelbart. Du kan trenge medisinsk hjelp.

Dersom du har glemt å ta Aumseqa

Dersom du glemmer en dose, skal du ta den så snart du husker det. Dersom du imidlertid trenger å ta neste dose om mindre enn 12 timer, hopper du over den glemte dosen og tar neste vanlige dosen til planlagt tid.

Du skal ikke ta dobbel dose (som er 2 ganger 2 tabletter) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Aumseqa

Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag, så lenge legen forskriver den til deg.

Du skal ikke slutte å ta dette legemidlet uten å snakke med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger, må du slutte å ta legemidlet og oppsøke legehjelp umiddelbart:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Lungebetennelse. Aumseqa kan forårsake lungebetennelse (interstitiell lungesykdom, lungebetennelse), som hos noen kan være dødelig. Symptomer kan omfatte:
 - plutselige pustevansker sammen med hoste eller feber
 - kortpustethet i hvile eller forverret av anstrengelse
 - tørrhoste som ikke vil gå over
- Blodpropper. Aumseqa kan forårsake blodpropp i lungene (lungeemboli). Symptomene kan variere mye, og inkluderer:
 - kortpustethet
 - brystmerter
 - hoste med blod

Blodpropper kan også dannes i andre deler av kroppen. Tegnene og symptomene inkluderer:

- rask eller uregelmessig hjerterytme
- ørhet
- overdreven svetting
- feber
- smerter eller hevelse i bena
- klam hud

- Endringer i hjerterytme. Aumseqa kan påvirke den elektriske aktiviteten i hjertet, som hos noen kan utvikle seg til en potensielt alvorlig hjertesykdom. Dette kan resultere i:
 - svært rask eller uregelmessig hjerterytme som forårsaker besvimelse
 - svimmelhet
 - ørhet
 - ubehag i brystet
 - kortpustethet
 Risikoen for hjerterytme problemer kan være høyere hos personer med en eksisterende hjertesykdom, eller som tar andre legemidler.
- Muskelbetennelse og muskelskade. Aumseqa kan forårsake betennelse eller nedbrytning av muskelvevet ditt, noe som igjen kan føre til nyreskade. Symptomer på muskelskade inkluderer:
 - uforklarlige muskelsmerter, -ømheter eller -svakheter
 - problemer med å bevege armer eller ben
 - mørk te-farget urin
 - eller redusert vannlating

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- *Hjertesvikt eller problemer med hjertemuskelen.* Aumseqa kan påvirke hvor godt hjertet ditt pumper blod. Tegn og symptomer inkluderer:
 - økte hjerteslag
 - kortpustethet i hvile
 - tretthet og utmattelse
 - hevelse i beina, anklene og føttene

Risikoen for disse hjerteproblemene kan være høyere hos personer med en eksisterende hjertesykdom, eller som tar andre legemidler.

Slutt å ta Aumseqa og kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- unormalt nivå av leverenzymene kjent som økt aspartataminotransferase (AST) og økt alaninaminotransferase (ALT) – disse er vanligvis til stede i blodet i lave nivåer, en økning kan være et tegn på usunn eller skadet lever
- anemi - en tilstand der det ikke er nok friske røde blodceller til å frakte tilstrekkelig oksygen til kroppens vev
- hoste, rennende nese, halssmerter på grunn av infeksjon i bihulene, mandlene eller halsen
- brennende følelse ved vannlating, hyppig vannlating, hyppig vannlatingstrang, smerter eller trykk i ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen, uklart, mørkt eller merkelig eller sterkt luktende urin, blandet med blod i noen tilfeller
- redusert antall blodplater – blodceller som hjelper blodet med å koagulere
- redusert antall hvite blodceller – færre sykdomsbekjempende celler
- diaré
- økt bilirubin i blodet – en økning kan være et tegn på en usunn eller skadet lever.
- økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet, som kan være et tegn på muskelskade
- økte kreatininnivåer i blodet, noe som kan være et tegn på et nyreproblem
- reduserte nivåer av natrium eller kalium i blodet, noe som kan føre til kvalme og oppkast, hodepine, forvirring, rastløshet og irritabilitet, muskelsvakheter, kramper, koma eller anfall
- munnsår
- utslett
- kløe – en ubehagelig hudfølelse som fremkaller trang til å klø seg
- oppkast

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høyere blodtrykk enn normalt
- et unormalt høyt nivå av urinsyre i blodet, noe som kan forårsake hovne og smertefulle ledd
- nedsatt appetitt
- tørre øyne, tåkesyn
- økt laktatdehydrogenase i blodet – kan være et tegn på en eller annen form for vevsskade eller sykdom.
- forhøyede nivåer av gamma-glutamyltransferase, som kan tyde på lever-, bukspyttkjertel- eller nyreproblemer
- redusert lymfocytaltall – reduksjon i antall hvite blodceller, noe som kan føre til redusert evne til å bekjempe infeksjoner
- kvalme
- økt proteinnivå i urinen, noe som kan føre til skummende urin og kan være et tegn på et nyreproblem
- tørr hud
- kløende, rødt hudutslett
- hevelse og puss rundt neglene, fortykkede eller misfargede negler
- bronkitt, lungebetennelse - infeksjon i lungene
- konjunktivitt - infeksjon i øynene

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- ubehag i øyet eller følelse av fremmedlegeme i øyet
- rødhet i øynene
- endringer i det hvite i øynene som gjør synet uklart
- hovne øyelokk
- røde, ømme nupper på huden
- rødhet, hevelse og smerter i håndflatene og/eller fotsålene
- kviser eller pustler som ligger rundt et hår eller en hårsekk

Kontakt legen eller sykepleieren hvis du merker noen av bivirkningene ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aumseqa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

Tablettboksen skal inneholde et tørkemiddel som bidrar til å holde tablettene tørre. Dersom denne mangler, eller aluminiumsforseglingen under korken er åpen eller ødelagt når du åpner boksen for første gang, ta kontakt med apoteket, som vil gi deg råd om hva du skal gjøre.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aumseqa

- Virkestoffet er aumolertinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder aumolertinibmesilat tilsvarende 55 mg av aumolertinib.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E460), natriumstivelsesglykolat (type a), laktose, natriumstearyl fumarat (E485), magnesiumstearat (E572), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum (E553b) og gult jernoksid (E172) (se avsnitt 2).

Hvordan Aumseqa ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjerte tablettene er 7 mm runde, bikonvekse, gule, merket med «E1» på den ene siden og glatte på den andre siden.

Hver eske inneholder én plastboks med 60 filmdrasjerte tabletter og et tørkemiddel. Ikke svelg tørkemiddelet. Ikke ta det ut av boksen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på det tyske nettstedet.