

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aumseqa 55 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller aumolertinibmesilat motsvarande 55 mg aumolertinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 15,3 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgul, 7 mm, rund tablett för omedelbar frisättning präglad med "E1" på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aumseqa som monoterapi är avsett för:

- första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R)-substitutionsmutationer (för biomarkörbaserat patienturval, se avsnitt 4.2)
- behandling av vuxna patienter med avancerad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC (för biomarkörbaserat patienturval, se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Aumseqa ska sättas in av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienturval

EGFR-mutationsstatus i tumörprover eller plasmaprover ska fastställas med hjälp av en CE-märkt IVD med motsvarande syfte. Om en CE-märkt IVD inte finns tillgänglig ska ett alternativt validerat test användas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Den rekommenderade dosen av Aumseqa är 110 mg (2 tabletter på 55 mg) en gång om dagen.

Behandling med läkemedlet ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Missad dos

Om en dos av Aumseqa missas ska den tas samma dag så snart patienten kommer ihåg det. Den missade dosen ska dock hoppas över om nästa schemalagda dos ska tas inom 12 timmar. Patienten ska inte ta två doser tillsammans för att kompensera för en missad dos.

Förlängning av QTc-intervall

Ett elektrokardiogram (EKG) måste utföras före inledning av behandling, minst en gång under de första 3 behandlingsveckorna och därefter regelbundet enligt vad som är kliniskt indicerat. Onormala QTc-intervall ska hanteras omedelbart (se tabell 1 och avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

För patienter med kända kardiovaskulära riskfaktorer och tillstånd som kan påverka vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) ska hjärtfunktionen övervakas med minst LVEF-bedömning före inledning av behandling och under behandling med Aumseqa (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare

Om samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (såsom grapefruktjuice, klaritromycin, itraconazol eller lopinavir) inte kan undvikas, ska dosen av Aumseqa minskas från 110 mg till 55 mg (se avsnitt 4.5).

Dosjusteringar för biverkningar

Dosuppehåll och/eller dosminskning eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

Om en dosminskning är nödvändig, ska dosen minskas från 110 mg (2 tabletter) till 55 mg (1 tablett) en gång om dagen.

Riktlinjer för dosjustering för biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar av Aumseqa på grund av biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad	Dosjustering
Interstitiell lungsjukdom	Alla grader	Sätt ut Aumseqa permanent.
Förlängning av QTc-intervall	Förlängning av QTc-intervall > 480 till ≤ 500 msek (grad 2)	Sätt ut Aumseqa i upp till 2 veckor. Sätt ut Aumseqa permanent om QTc-intervallet inte har återgått till ≤ 480 msek. Återuppta behandling vid 110 mg om QTc-intervallet återgår till ≤ 480 msek eller inom 30 msek från baslinjen. Övervaka EKG minst veckovis i 2 veckor efter återgång till ≤ 480 msek. Övervaka och upprätthåll elektrolytnivåer om kliniskt indicerat. Granska och justera samtidigt administrerade läkemedel med känd potential att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.5).
	Förlängning av QTc-intervall > 500 msek eller > 60 msek från baslinjen (grad 3)	Sätt ut Aumseqa i upp till 2 veckor. Sätt ut Aumseqa permanent om QTc-intervallet inte har återgått till ≤ 480 msek eller inom 30 msek från baslinjen.

		Om QTc-intervallet återgår till ≤ 480 msec: • återuppta behandling vid 110 mg-dosen vid det första tillfället • återuppta behandling vid 55 mg-dosen vid det andra tillfället eller det första tillfället hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4). Sätt ut Aumsega permanent om symtom/tecken uppstår när som helst med den minskade dosen (55 mg). Övervaka EKG minst veckovis i 2 veckor efter återgång av QTc-intervall till ≤ 480 msec. Övervaka och upprätthåll elektrolytnivåer om kliniskt indicerat. Granska och justera samtidigt administrerade läkemedel med kända effekter på förlängning av QTc-intervall (se avsnitt 4.5).
	Förlängning förknippad med torsade de pointes, polymorf kammartakykardi eller tecken/symtom på andra allvarliga arytmier	Sätt ut Aumsega permanent.
Hjärtsvikt	Asymtomatisk absolut minskning av LVEF > 10 % från baslinjen eller under 50 %	Sätt ut Aumsega i upp till 2 veckor. Om LVEF återgår till baslinjen eller ≥ 50 %: • återuppta behandling vid 110 mg-dosen vid det första tillfället • återuppta behandling vid 55 mg-dosen vid det andra tillfället. Sätt ut Aumsega permanent om symtom/tecken uppstår när som helst med den minskade dosen (55 mg).
	Symtomatisk hjärtsvikt	Sätt ut Aumsega permanent.
Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas (CPK) i blodet/rabdomyolys	Grad 3 med muskelsymtom (t.ex. muskelvärk, muskelryckningar eller myalgi)	Sätt ut Aumsega i upp till 2 veckor. Om muskelsymtomen försvinner och CPK-ökningen i blodet är $\leq$ grad 3: • återuppta behandling vid 110 mg-dosen vid det första tillfället • återuppta behandling vid 55 mg-dosen vid det andra tillfället. Sätt ut Aumsega permanent om symtom/tecken uppstår när som helst med den minskade dosen (55 mg).

		Sätt ut Aumseqa permanent om muskelsymtomen inte försvinner och CPK-ökningen inte förbättras till $\leq$ grad 2.
	Grad 4 med eller utan muskelsymtom (t.ex. muskelvärk, muskelryckningar eller myalgi)	Sätt ut Aumseqa i upp till 2 veckor. Återuppta behandling vid 55 mg-dosen vid det första tillfället om muskelsymtomen försvinner och CPK-ökningen i blodet är $\leq$ grad 3. Sätt ut Aumseqa permanent om symtom/tecken uppstår när som helst med denna dos. Sätt ut Aumseqa permanent om muskelsymtomen inte försvinner och CPK-ökningen förblir $\geq$ grad 3.
Andra biverkningar	$\geq$ grad 3	Sätt ut Aumseqa i upp till 2 veckor. Om biverkningen återgår till $\leq$ grad 2: • återuppta behandling vid 110 mg-dosen vid det första tillfället • återuppta behandling vid 55 mg-dosen vid det andra tillfället. Sätt ut Aumseqa permanent om symtom/tecken uppstår när som helst med den minskade dosen (55 mg). Sätt ut Aumseqa permanent om biverkningen inte återgår till $\leq$ grad 2.

Grad = svårighetsgrad enligt National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), CPK = kreatinfosfokinas, EKG = elektrokardiogram, LVEF = vänster kammars ejektionsfraktion, QTc = korrigerat QT

Särskilda populationer

Ingen dosjustering är nödvändig på grund av patientens ålder, kroppsvikt, kön, etnicitet eller rökningsstatus (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på kliniska studier är ingen dosjustering nödvändig för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A), måttligt (Child-Pugh klass B) eller svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska studier och populationsbaserad farmakokinetisk analys är ingen dosjustering nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Aumolertinib har inte utvärderats för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CLC] < 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet. Försiktighet ska iakttas vid användning av Aumseqa hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Aumseqa för barn eller ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

Två 55 mg-tabletter ska sväljas hela med vatten och ska inte tuggas eller krossas.

Aumseqa ska tas ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Läkemedlet kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Medfött långt QT-syndrom (se avsnitt 4.4).

Familjeanamnes med plötslig hjärtdöd eller polymorf kammararytmi (se avsnitt 4.4).

QT/QTc-intervall > 500 msek, oavsett korrigeringsmetod (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av EGFR-mutationsstatus

Om användning av Aumseqa övervägs för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC, är det nödvändigt att bestämma EGFR-mutationsstatus. Ett validerat EGFR-mutationstest ska utföras med antingen tumör-DNA från ett vävnadsprov eller cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov.

Positiv bestämning av EGFR-mutationsstatus med antingen ett vävnadsbaserat eller ett plasmabaserat test anger lämplighet för behandling med Aumseqa. Om ett plasmabaserat ctDNA-test används och resultatet är negativt rekommenderas dock, om möjligt, uppföljande analys med ett tumörvävnadsbaserat test eftersom ett plasmabaserat test kan ge ett falskt negativt resultat. Endast tester med påvisad tillämplighet för bestämning av EGFR-mutationsstatus ska användas.

Förlängning av QTc-intervall

Förlängning av QTc-intervall har inträffat hos patienter som behandlas med Aumseqa (se avsnitt 4.8). Ett fall av plötslig hjärtdöd rapporterades i kliniska studier med Aumseqa. Patienter med kliniskt betydelsefulla abnormiteter i hjärtrytm och retledning, uppmätt vid EKG i vila, uteslöts från de kliniska studierna.

Patienter ska informeras om risken för förlängning av QT-intervall, inklusive tecken och symtom (hjärtklappningar, yrsel, synkope och till och med hjärtstopp) och de ska uppmanas att kontakta läkare omedelbart om dessa symtom uppstår.

Ett EKG måste utföras före inledning av behandling, minst en gång under de första 3 behandlingsveckorna och därefter regelbundet enligt vad som är kliniskt indicerat. Hjärtfrekvenskorrigerat QT (QTc)-intervall ska vara mindre än 480 msek före inledning av behandling och i händelse av onormalt QT ska läkare noggrant bedöma risken/nyttan med att inleda behandling med Aumseqa (se avsnitt 4.3). Vid förlängt QTc-intervall på mellan 480 msek och 500 msek ska inledning av behandling med Aumseqa anses vara exceptionell och åtföljas av noggrann övervakning.

Utsättning av behandling och dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar bekräftad förlängning av QTc-intervall > 480 msek (se avsnitt 4.2). Behandling med Aumseqa ska sättas ut permanent och standardbehandling påbörjas omedelbart hos patienter med förlängt QTc-intervall som utvecklar symtom eller tecken på svår arytm, inklusive men inte begränsat till torsade de pointes och kammartakykardi.

Samtidig administrering av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet kan öka risken för förlängning av QTc-intervall och ska undvikas om möjligt under behandling med Aumsega. Patienter ska behandlas med försiktighet och övervakas noggrant för tecken på förlängning av QTc-intervall om användning av ett lämpligt alternativ inte är möjlig (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Patienter med hjärtsvikt, onormala elektrolytnivåer eller som använder läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 4.5) ska undersökas regelbundet med EKG och elektrolytövervakning. I händelse av svåra kräkningar och/eller diarré måste en bedömning av onormala serumelektrolyter, särskilt hypokalemi/hypomagnesemi, utföras (se avsnitt 4.2).

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt, inklusive livshotande eller dödliga händelser, har inträffat i mindre vanliga fall hos patienter som behandlades med Aumsega (se avsnitt 4.8). Patienter skulle ha LVEF > 40 % för att inkluderas i de kliniska studierna.

För patienter med kända kardiovaskulära riskfaktorer och tillstånd som kan påverka LVEF ska hjärtfunktionen övervakas med minst LVEF-bedömning före inledning av behandling och under behandling med Aumsega enligt vad som är kliniskt indicerat. Hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning ska övervägas för patienter som utvecklar symtomatisk hjärtsvikt under behandling och behandling med Aumsega ska sättas ut permanent (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

ILD har rapporterats hos patienter som behandlas med Aumsega (se avsnitt 4.8). ILD kan vara dödlig eller livshotande. Patienter med en tidigare anamnes med ILD, läkemedelsinducerad ILD, strålningspneumonit som krävde steroidbehandling eller tecken på kliniskt aktiv ILD uteslöts från de kliniska studierna. Patienter med akuta episoder och/eller försämringar av lungsymtom (t.ex. dyspné, hosta eller feber) utan tydlig orsak ska undersökas för möjlig ILD under behandling med Aumsega. Behandling ska avbrytas medan undersökning av dessa symtom pågår. Om ILD bekräftas ska Aumsega sättas ut permanent och lämplig behandling för ILD ska inledas.

Venösa tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser, inklusive djup ventrombos, lungemboli och cerebral infarkt, har rapporterats hos patienter behandlade med Aumsega, inklusive hos patienter som fick antikoagulantia (se avsnitt 4.8). Om kliniska tecken och symtom på tromboemboliska händelser uppstår eller misstänks ska patienter utvärderas snarast, följt av lämplig behandling. Aumsega ska sättas ut och patienten stabiliseras innan behandlingen återupptas.

Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas (CPK) i blodet och risk för rabdomyolys

Förhöjd nivå av CPK i blodet inträffade i kliniska studier vid den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.8). I de flesta fall var förhöjd nivå av CPK asymtomatisk och ledde inte till utsättning men förhöjd nivå av CPK av grad 3 med muskelsymtom och förhöjd nivå av CPK av grad 4, med eller utan muskelsymtom som tyder på rabdomyolys, inträffade också.

CPK i blodet ska bestämmas före inledning av behandling med Aumsega och regelbundet under behandling om kliniskt indicerat.

Patienter ska uppmanas att rapportera oväntad muskelsmärta, -ömheter eller -svaghet, problem med att röra armar eller ben, mörkfärgad urin eller minskad urinering.

Samtidig administrering av Aumsega och läkemedel som kan öka CPK i blodet eller starka CYP3A4-hämmare ska undvikas, eftersom de kan öka risken för förhöjd nivå av CPK i blodet och/eller muskelsymtom (se avsnitt 4.5).

Om rabdomyolys inträffar ska Aumseqa sättas ut och behandling för rabdomyolys ska inledas enligt vad som är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering med CYP3A4-hämmare

Undvik samtidig administrering av Aumseqa och måttliga eller starka CYP3A4-hämmare. Om samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (såsom grapefruktjuice, klaritromycin, itraconazol eller lopinavir) inte kan undvikas, ska dosen av Aumseqa minskas från 110 mg till 55 mg (se avsnitt 4.5).

Rutinmässig övervakning

Njurfunktion

Förhöjd nivå av CPK i blodet (se ovan) kan förknippas med akut njursvikt. Njurfunktionen ska kontrolleras före inledning av behandling med Aumseqa och regelbundet under behandling enligt vad som är kliniskt indicerat.

Leverfunktion

Onormala levervärden (inklusive förhöjd nivå av alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin i blodet) har observerats under behandling med aumolertinib, inklusive sällsynt rapporterad läkemedelsinducerad leverskada (DILI). Leverfunktionen ska kontrolleras före inledning av behandling med Aumseqa och regelbundet under behandling enligt vad som är kliniskt indicerat. Frekvensen kan justeras enligt svårighetsgraden av leverfunktionsabnormiteter eller leversymtom.

Laktos

Aumseqa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per daglig dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka koncentrationer av aumolertinib i plasma

Samtidig administrering med CYP3A4-hämmare

Aumolertinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4-enzym. I en läkemedelsinteraktionsstudie (DDI) ökade samtidig administrering av aumolertinib med en stark CYP3A4-hämmare (itraconazol) signifikant exponeringen för aumolertinib (area under plasmakoncentration-tidskurvan [AUC] ökade 3,7-faldigt). Samtidig administrering av Aumseqa med måttliga (t.ex. verapamil, flukonazol) eller starka (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, itraconazol, lopinavir) CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, ska dosen av Aumseqa minskas från 110 mg till 55 mg (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av BCRP och P-gp-hämmare

Baserat på *in vitro*-data är aumolertinib ett substrat av P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av aumolertinib med läkemedel som är hämmare av dessa transportproteiner ska undvikas eftersom det kan resultera i ökade koncentrationer av aumolertinib i plasma. Om det inte är möjligt att undvika samtidig administrering med sådana hämmare, rekommenderas klinisk övervakning.

Aktiva substanser som kan minska koncentrationer av aumolertinib i plasma

Samtidig administrering med CYP3A4-inducerare

I en DDI-studie minskade samtidig administrering av aumolertinib med en stark CYP3A4-inducerare (rifampicin) exponeringen för aumolertinib (AUC minskad med cirka 90 %). Samtidig administrering av Aumseqa med måttliga (t.ex. bosentan, efavirenz) eller starka (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoinnatrium, johannesört) CYP3A4-inducerare rekommenderas inte.

Andra läkemedel vars exponering kan påverkas av aumolertinib

CYP3A-substrat

Aumolertinib minskade exponeringen för midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) med cirka 27 % i en klinisk studie. Aumolertinib anses därför vara en svag inducerare av CYP3A och kan minska koncentrationerna av läkemedel som är CYP3A-substrat. Samtidig användning med känsliga CYP3A-substrat för vilka små förändringar i exponering kan leda till förlust av effekt (t.ex. vissa hormonella preventivmedel, vissa cancerläkemedel och vissa infektionsdämpande medel) eller med CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, fentanyl) ska undvikas. Om samtidig användning inte kan undvikas ska kliniskt svar övervakas och dosjustering av CYP3A-substrat övervägas enligt dess förskrivningsinformation.

Interaktioner med läkemedelstransportörer

Baserat på *in vitro*-studier är aumolertinib en hämmare av P-glykoprotein (P-gp). I en klinisk DDI-studie ökade aumolertinib den genomsnittliga maximala koncentrationen vid jämvikt (steady-state) (C_{max}) och AUC för fexofenadin (känsligt P-gp-substrat) med 86 % respektive 67 %. Försiktighet ska iakttagas vid administrering av Aumseqa med läkemedel som är känsliga P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. digoxin, dabigatran, kolchicin) och dessa patienter ska övervakas noggrant för tecken på ändrad tolerabilitet som ett resultat av ökad exponering för läkemedel som administreras samtidigt med Aumseqa.

Baserat på en *in vitro*-studie är aumolertinib en hämmare av transportörerna MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1) och OCT1 (organisk katjontransportör 1). Inga kliniska studier har utförts för att undersöka interaktioner med MATE1- och OCT1-substrat. Därför är potentiell *in vivo*-effekt av samtidig hämning av MATE1 eller OCT1 av Aumseqa okänd. Försiktighet rekommenderas när aumolertinib administreras samtidigt med känsliga MATE1- eller OCT1-substrat med ett smalt terapeutiskt index.

Baserat på en *in vitro*-studie är aumolertinib en hämmare av BCRP. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka interaktioner med BCRP. Därför ska samtidig administrering av aumolertinib och känsliga BCRP-substrat undvikas. Om sådan samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas noggrann uppföljning avseende ökad exponering för eller biverkningar av BCRP-substratet.

Effekt av magsyrereducerande aktiva substanser på aumolertinib

Inga kliniskt relevanta förändringar av aumolertinibexponering förväntas med magsyrereducerande medel såsom famotidin eller omeprazol. Aumseqa kan administreras samtidigt med magsyrereducerande medel utan dosjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska uppmanas att undvika graviditet medan de står på behandling med Aumseqa. Kvinnliga patienter ska använda effektiva preventivmedel under behandling och i 4 veckor efter avslutad behandling med Aumseqa.

Aumseqa kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Patienter ska uppmanas att undvika samtidig användning av kombinerade hormonella preventivmedel (t.ex. piller, plåster eller

ring). Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska rekommenderas att använda ett alternativt preventivmedel (t.ex. intrauterint system utan hormoner) eller ytterligare preventivmedel utan hormoner (t.ex. kondom) under samtidig användning och i 4 veckor efter avslutad behandling med Aumseqa.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av aumolertinib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Mekanistiskt har alla EGFR-riktade läkemedel potential att orsaka fosterskador. Baserat på dess verkningsmekanism och prekliniska data ska Aumseqa inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om aumolertinib/metaboliter från aumolertinib utsöndras i bröstmjölkl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Aumseqa och i 4 veckor efter avslutad behandling med Aumseqa.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat påverkan på fertilitet hos honor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data om hur aumolertinib påverkar fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aumseqa har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats hos vissa patienter efter administrering med Aumseqa. Patienter som upplever dessa symtom ska rådas att inte framföra fordon och använda maskiner förrän dessa symtom har klingat av.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter behandlade med Aumseqa var förhöjd nivå av aspartataminotransferas (ASAT, 40,4 %), hyponatremi (37,2 %), förhöjd nivå av alaninaminotransferas (ALAT, 33 %), förhöjd nivå av CPK i blodet (31,7 %), minskat antal vita blodkroppar (WBC) (30,6 %), minskat antal blodplättar (29,4 %), övre luftvägsinfektion (23,3 %) och utslag (22,8 %). De vanligaste rapporterade biverkningarna av grad ≥ 3 var förhöjd nivå av CPK i blodet (7,5 %).

De vanligaste svåra biverkningarna var venös tromboemboli (4,2 %), nedre luftvägsinfektion och lunginfektion (2,8 %) och urinvägsinfektion (1,1 %).

Utsättning av behandling på grund av biverkningar inträffade hos 2,2 % av patienterna. Den vanligaste biverkningen som ledde till utsättning av behandling var ILD som inträffade hos 0,4 % av patienterna.

Behandlingsavbrott och dosminskning på grund av biverkningar inträffade hos 12,1 % respektive 3,1 % av patienterna. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrott eller dosminskning var förhöjd nivå av CPK i blodet (inträffade hos 6,1 % respektive 2,0 % av patienterna). Dosavbrott på grund av förhöjd nivå av ALAT inträffade hos 1,8 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Uppgifter som beskrivs i detta avsnitt återspeglar exponering för Aumseqa hos patienter med EGFR-mutationspositiv NSCLC. Femhundrafyrtiofem (545) patienter fick Aumseqa vid den rekommenderade dosen på 110 mg en gång om dagen i två pivotala multicenterstudier: en fas 3-studie

i första linjen (HS-10296-03-01, AENEAS) och en fas 1/2-studie med tidigare behandlade patienter (HS-10296-12-01, APOLLO) (se avsnitt 5.1).

Rapporterade biverkningar presenteras i tabell 2 och anges enligt klassificering av organsystem, MedDRA-term och frekvens med den vanligaste reaktionen angiven först.

Följande definitioner gäller för frekvens hädanefter: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande svårighetsgrad.

Tabell 2. Rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med Aumseqa

Organsystem	Föredragen MedDRA-term	Biverkningar	
		Frekvens av alla grader	Frekvens av grad ≥ 3
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion ^a	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Urinvägsinfektion ^b	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Nedre luftvägsinfektion och lunginfektion ^c	Vanliga	Vanliga
	Konjunktivit ^d	Vanliga	-
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanliga	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga	-
Metabolism och nutrition	Hyponatremi ^{*e}	Mycket vanliga	Vanliga
	Hypokalemi ^{*f}	Mycket vanliga	Vanliga
	Minskad aptit	Vanliga	Mindre vanliga
	Hyperurikemi	Vanliga	-
Ögon	Torra ögon ^g	Vanliga	-
	Dimsyn ^h	Vanliga	-
	Obehag i ögonen ⁱ	Mindre vanliga	-
	Okulär hyperemi ^j	Mindre vanliga	-
	Onormal känsla i ögonen ^k	Mindre vanliga	-
	Förändringar i hornhinnan ^l	Mindre vanliga	-
	Ögonlocksödem ^m	Mindre vanliga	-
Hjärtat	Hjärtsvikt ⁿ	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni ^o	Vanliga	Vanliga
	Venös tromboemboli ^p	Vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta ^q	Mycket vanliga	-
	Interstitiell lungsjukdom ^r	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Munsår ^s	Mycket vanliga	-
	Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^t	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Pruritus	Mycket vanliga	-
	Paronyki	Vanliga	-
	Torr hud	Vanliga	-
	Dermatit ^u	Vanliga	-
	Erytem ^v	Mindre vanliga	-
	Hand-fotsyndrom	Mindre vanliga	-
	Follikulit	Mindre vanliga	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blodet	Mycket vanliga	Vanliga
	Rabdomyolys	Vanliga	Vanliga
	Smärta i extremitet	Vanliga	Mindre vanliga

Organsystem	Föredragen MedDRA-term	Biverkningar	
		Frekvens av alla grader	Frekvens av grad ≥ 3
	Myalgi	Vanliga	-
	Muskelsvaghet	Vanliga	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Förhöjd nivå av kreatinin i blodet*	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Proteinuri	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjd nivå av aspartataminotransferas (ASAT)*	Mycket vanliga	Vanliga
	Minskat antal vita blodkroppar (WBC)* ^w	Mycket vanliga	Vanliga
	Förhöjd nivå av alaninaminotransferas (ALAT)*	Mycket vanliga	Vanliga
	Minskat antal blodplättar* ^x	Mycket vanliga	Vanliga
	Förhöjd nivå av bilirubin i blodet* ^y	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Förlängt QT-intervall på elektrokardiogram	Vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjd nivå av laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	-
	Förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas	Vanliga	Mindre vanliga
	Minskat antal lymfocyter	Vanliga	Vanliga

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

Biverkningarnas svårighetsgrad bedömdes baserat på CTCAE som definierar grad 1 = lindrig, grad 2 = måttlig, grad 3 = svår, grad 4 = livshotande och grad 5 = dödsfall.

^a Innefattar: akut sinuit, laryngofaryngit, nasofaryngit, faryngit, rinit, sinuit, tonsillit och övre luftvägsinfektion.

^b Innefattar: cystit, akut pyelonefrit, uretrit och urinvägsinfektion.

^c Innefattar: atypisk pneumoni, bronkit, pneumoni och purulent sputum.

^d Innefattar: konjunktivit och allergisk konjunktivit.

^e Innefattar: sänkt nivå av natrium i blodet, hyponatremi*.

^f Innefattar: sänkt nivå av kalium i blodet, hypokalemi*.

^g Innefattar: torra ögon och xeroftalmi.

^h Innefattar: synnedsättning och dimsyn.

ⁱ Innefattar: ögonsmärta och obehag i ögonen.

^j Innefattar: okulär hyperemi, konjunktival blödning och ögonblödning.

^k Innefattar: onormal känsla i ögonen och känsla av främmande kropp i ögonen.

^l Innefattar: korneal exfoliering och korneal opacitet.

^m Innefattar: ögonlocksödem och ögonlockssvullnad.

ⁿ Innefattar: hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, minskad ejektionsfraktion och lungödem.

^o Innefattar: höjt blodtryck, hypertoni.

^p Innefattar: djup ventrombos, lungemboli, ventrombos i extremitet, cerebral infarkt och cerebral trombos.

^q Innefattar: hosta, produktiv hosta och övre luftvägssyndrom med hosta.

^r Innefattar: bronkiolit, interstitiell lungsjukdom och pneumonit.

^s Innefattar: afte, torr mun, glossodyn, munsår, oral smärta, stomatit och tungsår.

^t Innefattar: läkemedelsutlöst utslag, papler, makulära utslag, utslag, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, utslag med klåda, pustulöst utslag och urtikaria.

^u Innefattar: dermatit och akneliknande dermatit.

^v Innefattar: erytem och erythema nodosum.

^w Innefattar: neutropeni, minskat antal neutrofiler och minskat antal vita blodkroppar*.

^x Innefattar: minskat antal blodplättar* och trombocytopeni.

^y Innefattar: förhöjd nivå av bilirubin i blodet och hyperbilirubinemi.

* Representerar förekomst av laboratoriefynd, inte biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

I kliniska studier (N = 545) rapporterades ILD hos 16 patienter (2,9 %) behandlade med Aumseqa 110 mg. Ett dödligt fall med ILD rapporterades. Mediantiden till debut av ILD var 124 dagar

(intervall: 2–932 dagar). Mediantiden till tillbakagång av ILD var 41 dagar (intervall: 14–702 dagar). Se avsnitt 4.2 och 4.4 för specifika rekommendationer.

Hjärtsvikt

I kliniska studier (N = 545) rapporterades hjärtsvikt hos 4 patienter (0,7 %). Två patienter (0,4 %) rapporterade hjärtsvikt av grad ≥ 3 . Mediantiden till debut av hjärtsvikt av alla grader var 249 dagar (intervall: 84–381 dagar) och mediantiden till tillbakagång var 35 dagar (intervall: 22–160 dagar). En patient med hjärtsvikt dog på grund av lungödem och övre gastrointestinal blödning. Fyra patienter (0,7 %) hade en minskning av LVEF på ≥ 10 % till ett absolut värde < 50 %. Nitton patienter (3,5 %) hade en minskning av LVEF på ≥ 15 % men absolut LVEF kvarstod som ≥ 50 % hos dessa patienter. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för specifika rekommendationer.

Förlängning av QTc-intervall

I kliniska studier (N = 545) rapporterades förlängning av QT-intervall hos 51 patienter (9,4 %) behandlade med Aumsepa 110 mg. Hos fyra patienter (0,7 %) var händelserna av grad ≥ 3 . Mediantiden till debut av förlängning av QT-intervall av alla grader var 22 dagar (intervall: 1–839 dagar) och mediantiden till tillbakagång var 100 dagar (intervall: 1–1 068 dagar). Sju patienter (1,3 %) hade symtomatiska händelser, fyra (0,7 %) var av grad ≥ 3 . Rapporterade symtomatiska händelser var hjärtstopp, kardiorespiratoriskt stopp, plötslig hjärtdöd, synkope (n = 2) och kammararytmi (n = 2). Mediantiden till debut av synkope och kammararytmi var 204 dagar respektive 252 dagar. Två patienter med förlängning av QT-intervall dog: en på grund av plötslig hjärtdöd och en på grund av kardiorespiratoriskt stopp. Fem patienter (0,9 %) hade ett maximalt absolut QTcF-intervall > 500 msek och 23 patienter (4,2 %) hade en maximal förändring av QTcF från baslinjen > 60 msek. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för specifika rekommendationer.

Diarré

I kliniska studier (N = 545) rapporterades diarré hos 72 patienter (13,2 %) behandlade med Aumsepa 110 mg. Hos fyra patienter (0,7 %) var händelserna av grad ≥ 3 . Mediantiden till debut av diarré av alla grader var 27 dagar (intervall: 1–1 046 dagar) och mediantiden till tillbakagång var 13 dagar (intervall: 1–846 dagar). Tre patienter (0,6 %) upplevde svåra biverkningar med diarré. En patient rapporterade kaliumobalans. Sex patienter rapporterade hypokalemi av grad 3. Se avsnitt 4.2 för specifika rekommendationer.

Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas (CPK) i blodet och rabdomyolys

I kliniska studier (N = 545) rapporterades förhöjd nivå av CPK i blodet hos 173 patienter (31,7 %) behandlade med Aumsepa 110 mg. Hos 41 patienter (7,5 %) var händelserna av grad ≥ 3 . Mediantiden till debut av förhöjd nivå av CPK i blodet av alla grader var 64 dagar (intervall: 1–926 dagar) och mediantiden till tillbakagång var 215 dagar (intervall: 4–1 156 dagar). Förhöjd nivå av CPK i blodet ledde till utsättning av behandling hos en patient (0,2 %). Händelser med förhöjd nivå av CPK i blodet ansågs vara rabdomyolys om de var av grad 3 med muskelrelaterade symtom eller grad 4 med eller utan muskelrelaterade symtom. Totalt 14 patienter (2,6 %) behandlade med Aumsepa 110 mg ansågs ha haft rabdomyolys. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för specifika rekommendationer.

Leverdysfunktion

I kliniska studier (N = 545) rapporterades leverdysfunktion hos 204 patienter (37,4 %) behandlade med Aumsepa 110 mg. Hos 20 patienter (3,7 %) var händelserna av grad ≥ 3 . Mediantiden till debut av leverdysfunktion av alla grader var 44 dagar (intervall: 1–841 dagar) och mediantiden till tillbakagång var 62 dagar (intervall: 2–1 036 dagar). Förhöjda nivåer av ASAT och ALAT rapporterades hos 118 patienter (21,7 %) respektive 110 patienter (20,2 %). Tretton patienter (2,4 %) rapporterade förhöjd nivå av ASAT av grad ≥ 3 och 5 patienter (0,9 %) rapporterade förhöjd nivå av ALAT av grad ≥ 3 . En patient (0,2 %) rapporterade läkemedelsinducerad leverskada av grad ≥ 3 med en tid till debut på 8 dagar och en tid till tillbakagång på 6 dagar. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för specifika rekommendationer.

Venös tromboemboli (VTE)

I kliniska studier (N = 545) rapporterades VTE (inklusive djup ventrombos, lungemboli och ventrombos i extremitet) hos 39 patienter (7,2 %) behandlade med Aumsepa 110 mg. Hos 17 patienter

(3,1 %) var händelserna av grad ≥ 3 . Mediantiden till debut av VTE av alla grader var 229 dagar (intervall: 8–1 087 dagar) och mediantiden till tillbakagång var 142 dagar (intervall: 7–830 dagar). Lungemboli rapporterades av 21 patienter (3,9 %) med 15 (2,8 %) av händelserna av grad ≥ 3 . Ventrombos i extremitet rapporterades av 16 patienter (2,9 %) med 2 (0,4 %) av händelserna av grad ≥ 3 . Djup ventrombos rapporterades av 9 patienter (1,7 %) med 1 (0,2 %) av händelserna av grad ≥ 3 . Dessutom rapporterades cerebral infarkt respektive cerebral trombos hos 4 patienter (0,7 %) och 1 patient (0,2 %) med 3 (0,6 %) av händelserna av grad ≥ 3 . Se avsnitt 4.2 och 4.4 för specifika rekommendationer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet av oavsiktlig överdosering med Aumsega hos människa är begränsad. Den högsta undersökta dosen var 260 mg en gång per dag. Den potentiella toxiciteten för Aumsega vid doser på minst 260 mg är okänd. Observerade biverkningar vid 260 mg-dosen var huvudsakligen illamående och anemi.

Det finns ingen särskild behandling för överdos av Aumsega. I händelse av en överdos eller misstänkt överdos ska patienten övervakas noggrant, behandlingen med Aumsega ska sättas ut och symtomatisk behandling ska ges enligt vad som är kliniskt indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EB11.

Verkningsmekanism

Aumolertinib är en irreversibel småmolekylär tyrosinkinashämmare (TKI) av EGFR med en hämmande aktivitet mot EGFR TKI-sensibiliserande mutationer (EGFR exon 19 [Ex19Del]-deletion respektive EGFR L858R) och EGFR TKI-resistensmutation (EGFR T790M). Den huvudsakliga aktiva metaboliten av aumolertinib, HAS-719, uppvisade en liknande aktivitetsprofil som aumolertinib.

Farmakodynamisk effekt

Anti-proliferationsaktivitet

In vitro-studier påvisade att aumolertinib kraftfullt hämmade proliferation av EGFR T790M-mutantcancercellinjer inklusive NCI-H1975 (T790M/L858R) och PC9-GR (T790M/Del19) med IC50-värden på 3,3 nM respektive 2,7 nM. Aumolertinib hämmade även kraftfullt proliferation av EGFR-aktiverande mutantcancercellinjer inklusive HCC827 (EGFR Del19) och PC9 (EGFR Del19) med IC50-värden på 3,3 nM respektive 4,1 nM. Aumolertinib hämmade svagt proliferation av EGFR-cancercellinje av vildtyp A431 med ett IC50-värde på 596,6 nM.

In vivo ledde aumolertinib till tumörminskning i EGFR T790M/L858R och EGFR-aktiverande mutantxenograftmodeller i möss. Däremot uppvisade aumolertinib minimal hämning av tumörtillväxt i A431-xenograftmodellen med WT EGFR.

Effekter på längd av QTc-intervall

Aumseqas potential för förlängning av QTc-intervall bedömdes hos 49 patienter som fick Aumsega. Seriella EKG togs vid baslinjen och efter en enkeldos och vid jämvikt för att utvärdera effekten av

Aumseqa på QTc-intervall. En koncentration-QT-analys förutsåg en förlängning av QTc-intervall vid 110 mg på 9,06 msek med en övre gräns på 11,01 msek (90 % konfidensintervall [KI]).

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med tidigare obehandlad EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC i fas 3-studien (HS-10296-03-01, AENEAS)

Effekten och säkerheten för Aumseqa för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC med EGFR TKI-sensibiliserande mutationer, som inte hade fått någon systematisk behandling tidigare, utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk multicenterstudie i fas 3 (AENEAS) i Kina. Det krävdes att tumörvävnadsprover eller blodprover¹ hade en av de två vanliga EGFR-mutationerna som är kända för att vara förknippade med EGFR TKI-känslighet (Ex19Del och/eller L858R).

Totalt 429 patienter randomiserades 1:1 för att få Aumseqa (110 mg en gång per dag, n = 214) eller gefitinib (250 mg en gång per dag, n = 215). Varje behandlingscykel var 21 dagar utan mellanrum mellan cyklerna (d.v.s. kontinuerlig dosering). Randomisering stratifierades genom EGFR-mutationer (Ex19Del eller L858R) och förekomsten av hjärnmetastasstatus vid baslinjen (ja eller nej). patienter fortsatte behandling fram till sjukdomsprogression, oacceptabel risk för patientens hälsa eller frivilligt avbrytande. För patienter som fick gefitinib tilläts övergång efter progression till öppen behandling med Aumseqa så länge som tumörproverna testades positivt för T790M-mutationen.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av prövaren. De sekundära effektmåttarna omfattade objektiv svarsfrekvens (ORR) och svarslängd (DoR).

Demografi vid baslinjen och sjukdomskännetecken i AENEAS-studien för den övergripande populationen: medianålder (59,3 år), ≥ 65 år (31,5 %), kvinnor (62,7 %), rökare (aldrig) (69,9 %), asiatisk (100 %), tumörstadium IIIB (6,8 %), tumörstadium IV (93,2 %), tumörtyp: adenokarcinom (98,1 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 1 (74,8 %) och CNS-metastas (26,8 %). Av de rekryterade patienterna hade 65,5 % Ex19DEL-mutation och 34,5 % hade L858R-mutation. Demografin och sjukdomskännetecken var övergripande balanserade mellan behandlingsgrupper.

I den primära analysen (databrytvärde [DCO] 15 januari 2021) uppvisade Aumseqa en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring av prövarbedömd PFS jämfört med gefitinib vid den primära analysen (median 19,1 månader respektive 9,7 månader, riskkvot (HR) = 0,46, 95 % KI: 0,36, 0,59, $p < 0,0001$). Vid tiden för den primära analysen var medianuppföljningslängden 20,5 månader i Aumseqa-gruppen och 20,7 månader i gefitinib-gruppen.

En uppdaterad analys utfördes med DCO-datum 06 augusti 2021 och var konsekvent med den primära analysen. Medianuppföljningslängden var 26,2 månader i aumolertinib-gruppen och 26,3 månader i gefitinib-gruppen. Tabell 3 presenterar uppdaterade uppgifter för prövarbedömd PFS, ORR och DoR.

Tabell 3. Effektnesultat från AENEAS-studien genom prövarbedömning

Effektparameter	Aumseqa	Gefitinib
Progressionsfri överlevnad		
Antal patienter med händelser (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
Median-PFS i månader (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 svarsfrekvens [‡]		

¹ cobas® EGFR Mutation Test v2 användes för att identifiera mutationer i exon 18, 19, 20 och 21 i EGFR-genen i vävnads- och plasmaprover. Realtidspolymeraskedjereaktion (PCR) användes som kompletterande diagnostik för att välja NSCLC-patienter för behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare.

Effektparameter	Aumseqa	Gefitinib
ORR, % (95 % KI)	74,8 (68,4, 80,4)	72,1 (65,6, 78,0)
Fullständigt svar (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Partiellt svar (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Svarslängd[‡]		
Median-DoR i månader (95 % KI)	19,2 (15,5, 22,1)	8,3 (6,9, 11,1)

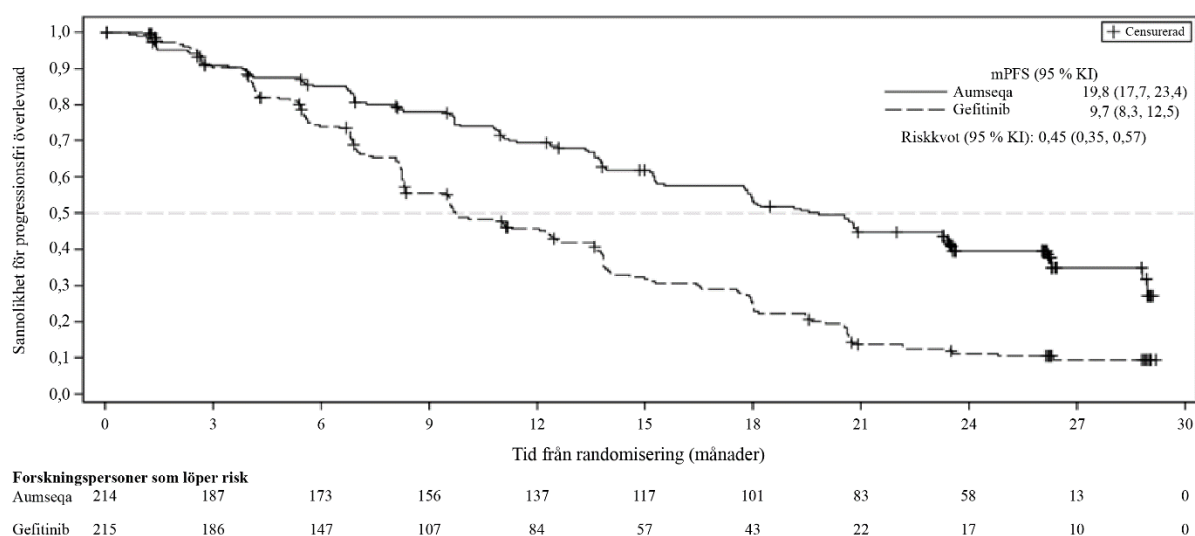
Anmärkning: [1] Stratifierad cox proportionell riskmodell.

KI: konfidensintervall, HR: riskkvot, NA: inte tillämpligt/tillgängligt

[‡]Uppgifter för ORR och DOR baserade på obekräftat svar.

Figur 1 presenterar en Kaplan-Meier-kurva för prövarbedömd PFS i AENEAS-studien.

Figur 1. Kaplan-Meier-uppskattningar av prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) i AENEAS-studien^{*§}



*Fullständig analysuppsättning (FAS)

§. Databrytvärde (DCO) är 06 augusti 2021

I en efterföljande analys med DCO-datum 30 september 2022 hade totalt 109 patienter (50,9 %) i Aumseqa-gruppen och 126 patienter (58,6 %) i gefitinib-gruppen avlidit. Median-OS för det uppdaterade DCO-datumet var 39,16 månader i Aumseqa-gruppen och 31,15 månader i gefitinib-gruppen.

CNS-analys (post-hoc)

Av 429 patienter hade 106 patienter (51 i Aumseqa-gruppen och 55 i gefitinib-gruppen) hjärnmetastaser vid baslinjen identifierade och bekräftade av IRC. I denna grupp av patienter, med undantag för 7 patienter som fick RT inom 3 månader efter inledande av behandling var ORR 60,4 % (95 % KI: 45,3, 74,2) för Aumseqa jämfört med 47,1 % (95 % KI: 32,9, 61,5) för gefitinib.

Patienter med tidigare behandlad EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC i fas 1/2-studien HS-10296-12-01 (APOLLO)

HS-10296-12-01 (APOLLO)-studien, en öppen, enkelarmad del 3 (dosförlängning)-studie, utvärderade säkerhet och effekt av Aumseqa vid den rekommenderade dosen på 110 mg en gång per dag hos patienter som var T790M-mutationspositiva. Det var ett krav att patienter var positiva för T790M-mutationen vilket testades vid ett centrallaboratorium² med ett biopsiprof taget efter

² cobas® EGFR Mutation Test v2 användes för att identifiera mutationer i exon 18, 19, 20 och 21 i EGFR-genen i vävnads- och plasmaprover. Realtidspolymeraskedjereaktion (PCR) användes som kompletterande diagnostik för att välja NSCLC-patienter för behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare.

sjukdomsprogression efter den senaste EGFR TKI-behandlingen. Det primära effektmåttet var ORR enligt bedömning av ICR.

Patienter (n = 244) i åldern 27 till 87 år (median 61,0 år med 37,3 % av patienter $\geq$ 65 år) fick Aumseqa en gång per dag. Av dessa var 142 (58,2 %) kvinnor och 102 (41,8 %) var män, 178 (73,0 %) hade aldrig rökt, 4 var aktiva rökare (1,6 %) och 62 (25,4 %) hade slutat röka. Alla patienters tumörer hade T790M-mutationen, inklusive 155 patienter (63,5 %) med en exon 19-deletion, 85 patienter (34,8 %) med en L858R-mutation och 4 patienter (1,6 %) med andra EGFR-mutationer. Åttiofem patienter (34,8 %) hade en ECOG PS-poäng på 0 och 159 (65,2 %) hade en poäng på 1. Nittio patienter (36,9 %) hade hjärnmetastaser.

ORR bedömd av IRC var 65,6 % (95 % KI: 59,2, 71,5) för den primära analysen. Med en ytterligare 31 månader långvarig uppföljning efter den primära analysen var ORR bedömd av IRC 68,9 % (95 % KI: 62,6, 74,6). Långvariga analyser rapporterade en median-DoR på 15,1 månader (95 % KI: 12,9, 16,6) enligt IRC.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Aumseqa för alla grupper av den pediatrika populationen för lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberades aumolertinib snabbt och medianvärdet för maximal plasmakoncentration uppnåddes 4 till 6 timmar efter enstaka och upprepad dosering. Medianvärdet för maximala plasmakoncentrationer av aumolertinibs primära aktiva metabolit HAS-719 observerades 4 till 6 timmar efter dosering med upprepade doser. Exponeringen för aumolertinib och HAS-719 (AUC) och C_{max} ökade något mindre än dosproportionellt över dosintervallet 55 mg till 220 mg. Steady state-koncentrationer av aumolertinib uppnåddes efter 8 dagar med cirka 1,8-faldig ackumulering i AUC efter administrering en gång per dag. Steady state-koncentrationer av HAS-719 uppnåddes efter 15 dagar med cirka 4,6-faldig ackumulering i AUC efter administrering av aumolertinib en gång per dag.

De farmakokinetiska parametrarna för aumolertinib och HAS-719 efter upprepad dosering finns i tabell 5.

Tabell 5. Farmakokinetiska parametrar för aumolertinib och HAS-719 efter upprepad oral dosering av aumolertinib 110 mg hos vuxna med NSCLC

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

* Baserat på icke-kompartimentell analys från del 3, dosförlängningsdel, av fas 1/2-studien

AUC_{tau} = area under plasmakoncentration-tidskurvan från tid noll till slutet av doseringsintervallet, C_{max} = maximal koncentration, C_{min} = lägsta koncentration, CV = variationskoefficient

Födoeffekter

Baserat på en klinisk farmakokinetisk studie förändrar föda inte aumolertinibs biotillgänglighet i någon kliniskt meningsfull utsträckning (AUC ökade med 20 % [90 % KI: 10, 30] utan ändring av C_{max}).

Distribution

Baserat på populationsbaserad farmakokinetisk analys var den skenbara distributionsvolymen av aumolertinib vid jämvikt 875 liter hos patienter med NSCLC. *In vitro*-plasma proteinbindning av aumolertinib och HAS-719 är hög ($\geq 99,5$ %). Aumolertinib visade sig binda både albumin och α -surt glykoprotein utan koncentrationsberoende vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*. Blod/plasmakvot för aumolertinib hos människa var < 1 , vilket tyder på begränsad fördelning till röda blodkroppar.

Metabolism

Aumolertinib metaboliseras primärt av cytokrom P450-isozym CYP3A4 med mindre bidrag från CYP3A5, CYP1A2 och CYP2A6. HAS-719 är en aktiv, cirkulerande huvudmetabolit som bildas via N-demetylering.

Eliminering

Efter oral administrering av en enstaka dos om 110 mg aumolertinib till människa eliminerades cirka 85 % av den administrerade dosen i feces som aumolertinib och dess metaboliter, medan cirka 5 % av dosen eliminerades i urin. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för aumolertinib och HAS-719 var cirka 31 respektive 55 timmar.

Annan information om läkemedelsinteraktioner (DDI)

Interaktioner med transportproteiner

In vitro-studier har visat att aumolertinib inte är ett substrat för OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 och MATE2-K.

Baserat på *in vitro*-studier hämmade inte aumolertinib OATP1B3, OAT3, MATE2-K eller gallsaltexportpumpen (BSEP). Aumolertinib är en svag hämmare av organisk anjontransportpolypeptid (OATP)1B1, organisk anjontransportör (OAT)1 och OCT2 *in vitro*. Med tanke på C_{max} för aumolertinib efter en 110 mg dos en gång per dag förväntas inte läkemedelsinteraktioner mellan aumolertinib och OATP1B1-, OAT1- och OCT2-substrat vara kliniskt relevanta.

Baserat på *in vitro*-studier är aumolertinib ett substrat för P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Baserat på *in vitro*-studier är aumolertinib en hämmare av BCRP. Läkemedelsinteraktioner mellan aumolertinib och BCRP-substrat förväntas dock inte vara kliniskt relevanta baserat på en fysiologiskt baserad farmakokinetisk (PBPK) analys.

Interaktioner med läkemedelsmetaboliserande enzymer

Baserat på *in vitro*-studier hämmade inte aumolertinib de huvudsakliga cytokrom P450-enzymerna hos människa (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4 [2 substrat]).

In vitro inducerade aumolertinib CYP1A2-uttryck men denna effekt förväntas dock inte vara kliniskt relevant. *In vitro* inducerade aumolertinib CYP3A4-uttryck och var en tidsberoende hämmare av CYP3A. Aumolertinib minskade exponeringen för midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) med cirka 27 % i en klinisk studie och är därför ansedd som en svag inducerare av CYP3A (se avsnitt 4.5).

Aumolertinib visade sig vara en hämmare av UGT1A1 och UGT2B7 *in vitro*. Med tanke på $C_{\max}$ -koncentrationer vid jämvikt efter en 110 mg dos en gång per dag förväntas det inte vara kliniskt relevant. Intestinala interaktioner kan inte uteslutas men den kliniska inverkan är dock okänd.

Särskilda populationer

Ålder, kön, kroppsvikt och etnicitet

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys identifierades inga kliniskt signifikanta samband mellan exponering vid jämvikt (AUC_{ss}) och patientens ålder (intervall: 27 till 89 år), kön (60 % kvinnor), etnicitet och kroppsvikt (intervall: 37 till 106 kg).

Majoriteten av friska frivilliga och patienter i studier fram till nu har haft hankinesisk etnisk bakgrund. Data från en farmakokinetisk bryggingsstudie med en enstaka dos till friska frivilliga, visade dock inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för aumolertinib mellan kinesiska och icke-kinesiska försökspersoner (inklusive vita, svarta/afroamerikaner och spanskättade/latinamerikanska personer). En ytterligare steady state-PK-studie på europeiska försökspersoner med NSCLC visade inga kliniskt betydelsefulla PK-skillnader för aumolertinib och dess metabolit HAS-719 mellan kinesiska och icke-kinesiska (vita) personer.

Nedsatt leverfunktion

Levermetabolism är den huvudsakliga vägen för aumolertinibclearance och CYP3A4 är det huvudsakliga enzymet som katalyserar metabolismen av aumolertinib. I kliniska studier minskades $C_{\max}$ och AUC med upp till 54 % och 31 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med cirka 64 % och 50 % hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontrollpersoner. Dock observerades inga kliniskt relevanta skillnader i exponeringen av obundet aumolertinib hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A), måttligt (Child-Pugh klass B) eller svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

Baserat på populationsbaserad farmakokinetisk analys identifierades ingen effekt av leverfunktion (enligt bedömning av markörer av leverfunktion, ASAT, ALAT, albumin och totalbilirubin, och leverfunktionskategori enligt National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) på aumolertinibexponering.

Nedsatt njurfunktion

Data från kliniska studier anger att njurclearance av aumolertinib är försumbar. Därför förväntas inte farmakokinetiken för aumolertinib förändras av minskad njurfunktion.

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys var exponeringar för aumolertinib och HAS-719 likartade hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min) och normal njurfunktion ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Aumolertinib har inte utvärderats för patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga resultaten av studier av allmäntoxicitet på råtta och/eller hund var effekter i hud, magtarmkanalen, mun, ögon, bröstkörtel hos hanar, lever och lungor och de var konsekventa med farmakologin för EGFR-hämning. Observerade fynd tillhandahöll inga säkerhetsmarginaler i förhållande till kliniskt relevant exponering. Målorgantoxicitet vid tolererade doser klingade generellt av antingen fullständigt eller partiellt under eller i slutet av den kroniska toxicitetens återhämtningsfas.

Icke-kliniska uppgifter anger att aumolertinib och dess metabolit (HAS-719) hämmar h-ERG-kanalen och förlängningseffekter på QTc-intervallet kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med aumolertinib. Resultat av *in vitro*-studie visade att aumolertinib inte förväntas vara fototoxiskt.

Reproduktiv toxicitet

I en fertilitetsstudie på råtta, där dosering inleddes före implantation, observerades minskningar av medelantal av corpora lutea, implantationsställen och levande foster vid 100 mg/kg tillsammans med en ökning av fosterförluster efter implantation. Inga behandlingsrelaterade förändringar noterades på spermieparametrar. Med tanke på vissa publicerade uppgifter som rapporterar nedsatt fertilitet hos möss som saknar EGFR-uttryck, kan kvinnlig fertilitet försämrats av behandling med aumolertinib. Exponeringsnivåerna vid dosen 30 mg/kg, som visat sig vara utan effekt på fertilitet hos råtta, är jämförbara med de nivåer som har uppnåtts hos patienter vid den högsta rekommenderade dosen.

I en embryo-fetal utvecklingsstudie på råtta förekom inga aumolertinib-relaterade effekter på embryo-fetal utveckling vid doser upp till 100 mg/kg (motsvarande 3,4-faldig klinisk exponering vid den högsta rekommenderade dosen för människa).

I en embryo-fetal utvecklingsstudie på kanin fick djuren doser från 5 till 30 mg/kg/dag vilket motsvarade exponeringsnivåer under (0,1- till 0,6-faldiga) de som uppnåddes hos patienter vid den högsta rekommenderade dosen. Maternell toxicitet observerades vid alla dosnivåer. Särskilt observerades maternell död och spontan abort vid ≥ 15 mg/kg och för tidig födsel inträffade vid 30 mg/kg. Fosterdödlighet noterades vid alla dosnivåer med en minskning av antalet levande foster vid 30 mg/kg. Undersökning av fostren påvisade behandlingsrelaterade effekter på utveckling av bröstben i foster (minskad benbildningsfrekvens vid alla doser och minskat antal bröstben vid ≥ 15 mg/kg) samt en ökning av fall av onormal artärförgrening (vid alla doser).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ a)
Laktos
Natriumstearyl fumarat (E485)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med en värmeinduktionsförseglad barnskyddande förslutning av aluminium, en inre behållare med torkmedel av kiselgel och ett vitt lock av polypropen (PP).

Varje burk innehåller 60 filmdragerade tabletter.

Varje kartong innehåller en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2006/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Nederländerna

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aumseqa 55 mg filmdragerade tabletter
aumolertinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller aumolertinibmesilat motsvarande 55 mg aumolertinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet och ta inte bort det från burken.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2006/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

aumsega 55 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aumseqa 55 mg filmdragerade tabletter
aumolertinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller aumolertinibmesilat motsvarande 55 mg aumolertinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2006/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aumseqa 55 mg filmdragerade tabletter aumolertinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aumseqa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aumseqa
3. Hur du tar Aumseqa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aumseqa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aumseqa är och vad det används för

Aumseqa innehåller den aktiva substansen aumolertinib som tillhör en grupp av läkemedel som kallas proteinkinashämmare, vilka används för att behandla cancer. Aumseqa används för att behandla vuxna med icke-småcellig lungcancer som har vissa förändringar (mutationer) i genen som kodar för EGFR (epidermal tillväxtfaktorreceptor).

Aumseqa används om din cancer är lokalt framskriden eller har spridits till andra delar av kroppen. Det kan användas:

- som ett första läkemedel som du får för din cancer när din cancer har mutationer som kallas aktiverande EGFR-mutationer eller
- om du redan har behandlats för din cancer med andra proteinkinashämmare och din cancer är EGFR T790M-mutationspositiv.

Hur Aumseqa fungerar

I lungcancerceller är EGFR-proteinet ofta överaktivt på grund av genmutationer, vilket orsakar okontrollerad tillväxt av cancerceller. Aumseqa fungerar genom att blockera EGFR när det innehåller specifika mutationer. På det viset kan Aumseqa hjälpa till att sakta ned eller stoppa tillväxten av din lungcancer. Det kan även hjälpa till att krympa tumörens storlek.

Om du har frågor om hur detta läkemedel fungerar eller varför du har fått detta läkemedel, kontakta läkaren.

2. Vad du behöver veta innan du tar Aumseqa

Ta inte Aumseqa

- om du är allergisk mot aumolertinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har eller har haft:
 - o en hjärtrytmstörning såsom onormalt snabba eller oregelbundna hjärtslag eller ett tillstånd som kallas förlängning av QT-intervall
 - o familjemedlemmar (blodssläktingar) som har haft onormalt snabb eller oregelbunden hjärtrytm eller som har plötsligt dött av hjärtproblem.

Tala med läkare om något av ovanstående stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Aumseqa om:

- du har haft lunginflammation
- du har haft hjärtproblem eller förhöjt blodtryck – din läkare kommer att övervaka detta
- du har haft en blodpropp i ett blodkärl
- du har haft njur- eller leversjukdom – din läkare kommer att utföra tester för att mäta hur din njure och lever fungerar och kan fortsätta övervaka dem under behandlingen.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker).

Tala med läkare omedelbart medan du tar läkemedlet om:

- du får plötslig andningssvårighet tillsammans med hosta eller feber
- du har snabba eller oregelbundna hjärtslag, yrsel, svimningskänsla, bröstobehag, andnöd eller om du svimmar
- om du har svår diarré eller kräkningar
- om du upplever oväntad muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet, problem med att röra armar eller ben, mörkfärgad urin eller minskad urinering. Dessa kan vara tecken på att dina muskler håller på att bli svårt inflammerade.

Barn och ungdomar

Ge inte Aumseqa till barn eller ungdomar eftersom det inte är känt om Aumseqa är säkert och effektivt för personer under 18 år.

Andra läkemedel och Aumseqa

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel. Anledningen till detta är att Aumseqa kan påverka funktionen för vissa andra läkemedel. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Aumseqa fungerar.

Aumseqa kan påverka hur följande läkemedel fungerar och/eller öka biverkningarna av dessa läkemedel eller så kan dessa läkemedel påverka biverkningarna av Aumseqa. Fråga läkare eller apotekspersonal om läkemedlen som du tar, särskilt:

- verapamil – används för högt blodtryck och för att kontrollera bröstsmärta (kärlkramp)
- posakonazol, itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol – används för att behandla svampinfektion
- ritonavir, kobicistat, nelfinavir, lopinavir – används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- klaritromycin – används för att behandla bakterieinfektion
- dabigatran – används för att förhindra blodproppar
- fexofenadin – används för att behandla allergisymtom
- digoxin – används mot oregelbundna hjärtslag eller andra hjärtproblem
- kolchicin – används för att lindra symtom på gikt
- nefazodon – används för att behandla depression
- metformin – används för att behandla typ 2-diabetes.

Följande läkemedel kan försämra effekten av Aumseqa. Fråga läkare eller apotekspersonal om läkemedlen som du tar:

- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – används för krampanfall
- rifampicin, rifabutin – används för tuberkulos och för att behandla bakteriell meningit
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används vid lätt nedstämdhet och lindrig oro
- bosentan – används mot högt blodtryck i lungorna
- mitotan – används för att behandla Cushings sjukdom
- efavirenz – används för att behandla HIV-infektion/AIDS.

Tala med läkare innan du tar Aumseqa om du tar något av ovanstående läkemedel.

Läkaren kommer att diskutera lämpliga behandlingsalternativ med dig.

Aumseqa med mat och dryck

Undvik att dricka grapefruktjuice medan du tar Aumseqa, eftersom det kan öka biverkningarna.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du ska inte bli gravid medan du tar detta läkemedel, eftersom det kan finnas en risk att fostret skadas av Aumseqa.

Om du är en fertil kvinna, måste du använda effektivt preventivmedel under behandling och i 4 veckor efter avslutad behandling med Aumseqa. Anledningen är att läkemedlet kan finnas kvar i kroppen under en viss tid.

Aumseqa kan påverka funktionen av p-piller. Diskutera lämplig preventivmetod med din läkare.

Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid under behandlingen. Läkaren kommer tillsammans med dig att besluta om du ska fortsätta att ta Aumseqa.

Amning

Amma inte medan du tar detta läkemedel. Anledningen är att det inte är känt om läkemedlet kan passera över i bröstmjolk och om det finns en risk för barnet. Amning ska avbrytas under behandling med Aumseqa och i 4 veckor efter avslutad behandling med Aumseqa.

Körförmåga och användning av maskiner

Aumseqa har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du kan drabbas av trötthet och yrsel. Om du upplever trötthet och/eller yrsel, kör inte fordon och använd inte maskiner förrän symtomen har försvunnit.

Aumseqa innehåller laktos

Aumseqa innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Aumseqa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per daglig dos, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Aumseqa

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Så här mycket ska du ta

Rekommenderad dos är två 55 mg-tabletter en gång om dagen.

Läkaren kan minska dosen till en 55 mg-tablett en gång om dagen eller tillfälligt avbryta din behandling. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du upplever någon biverkning.

Så här tas detta läkemedel

- Aumsega-tabletter tas via munnen.
- Svälj tablett hel med lite vatten. Tabletterna ska inte krossas eller tuggas, eftersom dessa tabletter har utvecklats för att sväljas hela.
- Tabletterna kan tas med eller utan mat.
- Ta Aumsega varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har svårt att svälja tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Aumsega

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du har tagit för många tabletter. Du kan behöva medicinsk vård.

Om du har glömt att ta Aumsega

Om du har glömt en dos, ska du ta den så fort som du kommer ihåg den. Om nästa dos ska tas inom 12 timmar, ska du dock hoppa över den missade dosen och ta nästa normala dos vid den schemalagda tidpunkten.

Ta inte dubbel dos (d.v.s. 2 gånger 2 tabletter) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Aumsega

Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag under hela den period som din läkare har ordinerat. Sluta inte att ta detta läkemedel utan att tala med läkare först.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Svåra biverkningar

Om du upplever någon av följande biverkningar ska du sluta att ta läkemedlet och uppsöka medicinsk vård omedelbart:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Lunginflammation. Aumsega kan orsaka lunginflammation (interstitiell lungsjukdom, pneumonit) som kan vara dödlig hos vissa personer. Symtomen kan omfatta:
 - o plötslig andningssvårighet tillsammans med hosta och feber
 - o andnöd vid vila eller förvärrad andnöd vid ansträngning
 - o torrhosta som inte försvinner.
- Blodproppar. Aumsega kan orsaka blodproppar i lungan (lungemboli). Symtomen kan variera i hög grad och omfattar:
 - o andnöd
 - o bröstsmärta
 - o hosta med blod.

Blodproppar kan även bildas i andra delar av kroppen. Tecken och symtom omfattar:

- ☐ snabba eller oregelbundna hjärtslag
- ☐ svimningskänsla
- ☐ överdriven svettning
- ☐ feber
- ☐ bensmärta eller -svullnad
- ☐ fuktig hud.

- Förändringar i hjärtrytmen. Aumseqa kan påverka hjärtats elektriska aktivitet som hos vissa personer kan utvecklas till ett potentiellt allvarligt hjärttillstånd. Det kan resultera i:
 - ☐ mycket snabba eller oregelbundna hjärtslag som kan orsaka svimning
 - ☐ yrsel
 - ☐ svimningskänsla
 - ☐ bröstbehag
 - ☐ andnödRisken för hjärtrytmproblem kan vara högre för personer med befintligt hjärtproblem eller som tar andra läkemedel.
- Muskelinflammation och muskelskada. Aumseqa kan orsaka inflammation eller nedbrytning av muskelvävnad vilket sedan kan leda till njurskada. Symtom på muskelskada omfattar:
 - ☐ oförklarad muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet
 - ☐ problem med att röra armar eller ben
 - ☐ mörkfärgad urin
 - ☐ eller minskad urinering.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- *Hjärtsvikt eller problem med hjärtmuskeln.* Aumseqa kan påverka hur ditt hjärta pumpar blod. Tecken och symtom omfattar:
 - ☐ ökad hjärtfrekvens (puls)
 - ☐ andnöd vid vila
 - ☐ trötthet och utmattning
 - ☐ svullnad i ben, fotleder och fötter.

Risken för dessa hjärtproblem kan vara högre för personer med befintligt hjärtproblem eller som tar andra läkemedel.

Sluta att ta Aumseqa och uppsök läkare eller sjuksköterska omedelbart om du upplever någon av ovanstående allvarliga biverkningar.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- onormal nivå av leverenzymerna aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) – dessa finns vanligtvis i blodet i låga nivåer och en ökning kan vara ett tecken på en sjuk eller skadad lever
- anemi – tillstånd då det inte finns tillräckligt med friska röda blodkroppar för att transportera tillräckligt med syre till kroppens vävnader
- hosta, rinnande näsa och halsont på grund av infektion i bihålor, halsmandlar eller hals
- brännande känsla vid urinering, frekvent urinering, frekvent behov av att urinera, smärta eller tryck i rygg eller nedre buk, blod i urinen, grumlig urin, mörkfärgad urin eller urin med stark lukt blandad med blod i vissa fall
- minskat antal blodplättar – blodkroppar som hjälper blodet att koagulera
- minskat antal vita blodkroppar – minskat antal sjukdomsbekämpande celler
- diarré
- förhöjd nivå av bilirubin i blodet – en ökning kan vara ett tecken på en sjuk eller skadad lever
- förhöjd nivå av kreatinfosfokinas (CPK) i blodet vilket kan vara ett tecken på muskelskada
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet vilket kan vara ett tecken på njurproblem

- sänkta nivåer av natrium eller kalium i blodet vilket kan göra att du upplever illamående och kräkningar, huvudvärk, förvirring, rastlöshet och irritabilitet, muskelsvaghet, kramper, koma eller krampanfall
- munsår
- hudutslag.
- klåda – en obehaglig känsla i huden som gör att du vill klia dig
- kräkningar.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- blodtryck som är högre än normalt
- en onormalt hög nivå av urinsyra i blodet vilket kan orsaka svullna och smärtsamma leder
- minskad aptit
- torra ögon, dimsyn
- förhöjd nivå av laktatdehydrogenas i blodet – kan vara ett tecken på viss typ av vävnadsskada eller sjukdom
- förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas vilket kan tyda på problem med lever, bukspottkörtel eller njurar
- minskat antal lymfocyter – minskning av antalet vita blodkroppar vilket kan leda till minskad förmåga att bekämpa infektioner
- illamående
- förhöjd nivå av protein i urinen vilket kan resultera i skum i urinen och kan vara ett tecken på njurproblem
- torr hud
- kliande röda hudutslag
- svullnad och var runt naglarna, förtjockade eller missfärgade naglar
- bronkit, lunginflammation – infektion i lungorna
- konjunktivit – infektion i ögonen.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- ögonobehag eller känsla av främmande kropp i ögonen
- röda ögon
- förändringar av ögonvitorna som ger otydlig syn
- svullet/svullna ögonlock
- röda ömma upphöjningar på huden
- rodnad, svullnad och smärta i handflatorna och/eller fotsulorna
- finnar eller bölder i håret eller vid hårfästet.

Kontakta läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av ovanstående biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aumseqa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tablettburken ska innehålla torkmedel som hjälper till att hålla tabletterna torra. Kontakta apotekspersonal för råd om torkmedlet saknas eller om aluminiumförslutningen under locket är öppen eller skadad när burken öppnas för första gången.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aumolertinib. Varje filmdragerad tablett innehåller aumolertinibmesilat motsvarande 55 mg aumolertinib.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E460), natriumstärkelseglykolat (typ a), laktos, natriumstearyl fumarat (E485), magnesiumstearat (E572), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350, talk (E553b) och gul järnoxid (E172) (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är 7 mm, runda, bikonvexa, gula, präglade med "E1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Varje kartong innehåller en plastburk med 60 filmdragerade tabletter och torkmedel. Svälj inte torkmedlet. Ta inte bort det från burken.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu> och webbplatsen för Tyskland.