

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aumsega 55 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab aumolertiniibmesilaati, mis vastab 55 mg aumolertiniibile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15,3 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargune 7 mm läbimõõduga toimeainet kiiresti vabastav helekollane tablett, mille ühel küljel on pimestruktuur „E1“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aumsega monoteerapiana on näidustatud

- EGFR-i 19. eksoni deletsiooni või 21. eksoni (L858R) asendusmutatsiooniga kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavalikuraviks täiskasvanud patsientidel (biomarkeripõhise patsientide valiku kohta vt lõik 4.2);
- EGFR-i T790M mutatsiooniga kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel (biomarkeripõhise patsientide valiku kohta vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Aumsega peab alustama vähiravimite kasutamises kogunud arst.

Patsientide valik

EGFR-i mutatsiooni staatus kasvaja- või plasmaproovides tuleb määrata vastava sihtotstarbega CE-märgisega *in vitro* diagnostika (IVD) meditsiiniseadmega. Kui CE-märgisega IVD-d ei ole, tuleb kasutada muud valideeritud analüüsi (vt lõik 4.4).

Annustamine

Aumsega soovitatav annus on 110 mg (kaks 55 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Ravimi võtmist tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud annus

Kui Aumsega annus jääb vahele, tuleb see võtta samal päeval, niipea kui see patsiendil meelde tuleb. Kui aga järgmise annuse aeg saabub kuni 12 tunni jooksul, tuleb vahelejäänud annus võtmata jätta. Kahte annust korraga vahelejäänud annuse korvamiseks võtta ei tohi.

Korrigeeritud QT-intervalli pikenemine

Elektrokardiogramm (EKG) tuleb teha enne ravi alustamist, vähemalt kord esimese 3 ravinädala jooksul ja seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele näidustusele. Korrigeeritud QT-intervalli (QTc-intervall) kõrvalekallete korral tuleb kohe alustada ravi (vt tabel 1 ja lõik 4.4).

Südamepuudulikkus

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) mõjutada võivate seisunditega patsientidel tuleb jälgida südame talitlust, hinnates vähemalt LVEF-i enne ravi alustamist ja ravi ajal Aumseqaga (vt lõik 4.4).

Manustamine koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega

Kui CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt greibimahl, klaritromütsiin, itrakonasool või lopinaviir) samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb Aumsega annus vähendada 110 mg-lt 55 mg-le (vt lõik 4.5).

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Olenevalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest võib vajalik olla ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine.

Annuse vähendamise vajaduse korral tuleb annus vähendada 110 mg-lt (2 tabletti) 55 mg-le (1 tablett) üks kord ööpäevas.

Juhised annuse kohandamiseks kõrvaltoimete korral on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Aumsega annuse soovitatav kohandamine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste	Annuse kohandamine
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Mis tahes raskusaste	Lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt.
Korrigeeritud QT-intervalli pikenemine	QTc-intervalli pikenemine $> 480 \dots \leq 500$ ms (2. raskusaste)	Katkestada Aumsega võtmine kuni 2 nädalaks. Kui QTc-intervall ei ole lühenenud ≤ 480 ms-ni, lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt. Kui QTc-intervall lüheneb ≤ 480 ms-ni või ravieelsest ± 30 ms, taas alustada ravi annusega 110 mg. Kahe nädala jooksul pärast näiduni ≤ 480 ms jõudmist teha EKG vähemalt kord nädalas. Vastavalt kliinilisele näidustusele jälgida elektrolüütide sisaldust ja anda neid lisaks. Vaadata üle ja kohandada teadaoleva QTc-intervalli pikendava toimega ravimite annused (vt lõik 4.5).
	QTc-intervalli pikenemine > 500 ms või > 60 ms	Katkestada Aumsega võtmine kuni 2 nädalaks.

	võrra võrreldes ravieelsega (3. raskusaste)	Kui QTc-intervall ei ole lühenenud ≤ 480 ms-ni või ravieelsest ± 30 ms, lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt. Kui QTc-intervall lüheneb ≤ 480 ms-ni: • taasalustada esmasjuhu korral ravi annusega 110 mg; • retsidiivi korral või riskiteguritega patsiendi (vt lõik 4.4) esmasjuhu korral taasalustada ravi annusega 55 mg. Kui sümptomid/nähud tekivad millal tahes ka vähendatud annusega (55 mg), lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt Kahe nädala jooksul pärast QTc-intervalli jõudmist näiduni ≤ 480 ms teha EKG vähemalt kord nädalas. Vastavalt kliinilisele näidustusele jälgida elektrolüütide sisaldust ja anda neid lisaks. Vaadata üle ja kohandada teadaoleva QTc-intervalli pikendava toimega ravimite annused (vt lõik 4.5).
	<i>Torsade de pointes</i> 'i, polümorfse ventrikulaarse tahhükardia ja muude tõsiste arütmiate nähtude/sümptomitega seotud QTc-intervalli pikenemine	Lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt.
Südamepuudulikkus	Asümptomaatiline LVEF-i absoluutne vähenemine $> 10\%$ võrra ravieelsest või kuni $< 50\%$ -ni	Katkestada Aumsega võtmine kuni 2 nädalaks. Kui LVEF taastub ravieelse väärtuseni või kuni näiduni $\geq 50\%$: • taasalustada esmasjuhu korral ravi annusega 110 mg; • retsidiivi korral taasalustada ravi annusega 55 mg. Kui sümptomid/nähud tekivad millal tahes ka vähendatud annusega (55 mg), lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt
	Sümptomaatiline südame paispuudulikkus	Lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt.
Kreatiini fosfokinaasi (<i>creatine phosphokinase</i> , CPK) sisalduse suurenemine veres /rabdomüolüüs	3. raskusaste lihaseid hõlmavate sümptomitega (nt lihaste hellus, lihasetõmbused või müalgia)	Katkestada Aumsega võtmine kuni 2 nädalaks. Kui lihaseid hõlmavad sümptomid lahenevad ja vere CPK suurenemine on ≤ 3. raskusastmega:

		• taasalustada esmasjuhu korral ravi annusega 110 mg; • retsidiivi korral taasalustada ravi annusega 55 mg. Kui sümptomid/nähud tekivad millal tahes ka vähendatud annusega (55 mg), lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt Kui lihaseid hõlmavad sümptomid ei lahene ja vere CPK suurenemine ei parane ≤ 2. raskusastmega, lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt.
	4. raskusaste lihaseid hõlmavate sümptomitega (nt lihaste hellus, lihasetõmbused või müalgia) või ilma	Katkestada Aumsega võtmine kuni 2 nädalaks. Kui lihaseid hõlmavad sümptomid lahenevad ja vere CPK suurenemine on ≤ 3. raskusastmega, taasalustada ravi esmasjuhu korral annusega 55 mg. Kui sümptomid/nähud tekivad millal tahes ka selle annusega, lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt Kui lihaseid hõlmavad sümptomid ei lahene ja vere CPK suurenemine jääb ≥ 3. raskusastmega, lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt.
Muud kõrvaltoimed	≥ 3 . raskusaste	Katkestada Aumsega võtmine kuni 2 nädalaks. Kui kõrvaltoime leeveneb, kuni on ≤ 2. raskusastmega: • taasalustada esmasjuhu korral ravi annusega 110 mg; • retsidiivi korral taasalustada ravi annusega 55 mg. Kui sümptomid/nähud tekivad millal tahes ka vähendatud annusega (55 mg), lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt Kui kõrvaltoime ei leevene, kuni on ≤ 2. raskusastmega, lõpetada ravi Aumseqaga jäädavalt.

Raskusaste = raskuste Ameerika Ühendriikide Rahvusliku Vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) kõrvalnähtude terminoloogia ühtsed kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE); CPK = (*creatine phosphokinase*) kreatiini fosfokinaas; EKG = elektrokardiogramm; LVEF = (*left ventricular ejection fraction*) vasaku vatsakese väljutusfraktsioon, QTc = (*corrected QT*) korrigeeritud QT-intervall

Patsientide erirühmad

Annust ei ole vaja kohandada patsiendi vanuse, kehakaalu, soo, etnilise kuuluvuse ega suitsetamisstaatusel (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kliiniliste uuringute andmete põhjal ei ole kerge (Childi-Pugh' klass A), mõõduka (Childi-Pugh' klass B) ega raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kliiniliste uuringute andmete ja populatsioonifarmakokineetika (FK) analüüsi alusel ei ole kerge ega mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens (CL_C) < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole aumolertiniibi toimet hinnatud. Aumsega kasutamisel raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Aumsega ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravim on suukaudseks kasutamiseks.

Kaks 55 mg tabletti tuleb ilma närimata ja purustamata tervelt veega alla neelata.

Aumsega tuleb võtta iga päev ligikaudu samal kellaajal. Seda võib võtta toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Kaasasündinud pika QT sündroom (vt lõik 4.4).

Südame äkksurm või polümorfne ventrikulaarne arütmia perekondlikus anamneesis (vt lõik 4.4).

QT-/QTc-intervall > 500 ms olenemata korrigeerimismeetodist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFR-i mutatsiooni staatuse hindamine

Kaaludes Aumsega kasutamist lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsiendi raviks, on vaja määrata patsiendi EGFR-i mutatsiooni staatus. Tuleb analüüsida kas koeproovist saadud kasvaja DNA-d või plasmaproovist saadud rakuvaba kasvaja DNA-d (*circulating tumor DNA*, ctDNA), kasutades valideeritud EGFR-i mutatsiooni analüüsi.

Kui kas koeproovi või plasmaproovi analüüs on EGFR-i mutatsioonile positiivne, viitab see Aumsega sobivusele patsiendi raviks. Kui aga kasutada ctDNA määramist plasmaproovist, siis on negatiivse tulemuse korral soovitatav võimaluse korral teha kordusanalüüs kasvaja koeproovist, kuna plasmaanalüüs võib anda valenegatiivse tulemuse. Kasutada võib ainult analüüse, mille efektiivsus EGFR-i mutatsiooni staatuse määramisel on tõestatud.

Korrigeeritud QT-intervalli pikenemine

Aumsega ravitud patsientidel on esinenud QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 4.8). Aumsega kliinilistes uuringutes on teatatud ühest südame äkksurma juhust. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel EKG näitas rahuolekus olulisi kõrvalekaldeid südame rütmis ja juhtteede talitluses.

Patsiente tuleb teavitada QT-intervalli pikenemise riskist, selle nähtudest ja sümptomitest (südamepekslemine, pearinglus, sünkoop ja isegi südameseiskus) ning soovitada nende ilmnemisel viivitamata oma arsti poole pöörduda.

EKG tuleb teha enne ravi alustamist, vähemalt kord esimese 3 ravinädala jooksul ja seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele näidustusele. Enne ravi alustamist peab südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervall olema väiksem kui 480 ms ning kõrvalekallete korral QT-intervallis tuleb arstil Aumseqaga ravi alustamise riski-kasu suhet põhjalikult uuesti kaaluda (vt lõik 4.3). Kui QTc-intervalli pikenemine on vahemikus 480 ms...500 ms, võib Aumseqaga ravi alustada vaid erandkorras ja patsienti tuleb hoolega jälgida.

Patsientidel, kellel tekib kinnitatud QTc-intervalli pikenemine, mis on > 480 ms, on soovitatav ravi katkestada ja annust kohandada (vt lõik 4.2). Pikenenud QTc-intervalliga patsientidel, kellel tekivad raske arütmia, sealhulgas *torsade de pointes*'i ja ventrikulaarse tahhükardia sümptomid ja nähud, tuleb ravi Aumseqaga jäädavalt lõpetada ja viivitamatult ravida vastavalt ravistandardile.

Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite samaaegne manustamine võib suurendada QTc-intervalli pikenemise riski ning seetõttu tuleb seda, kui vähegi võimalik, ravi ajal Aumseqaga vältida. Kui sobivat alternatiivi ei ole, tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega, neid hoolega QTc-intervalli pikenemise suhtes jälgides (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

Südame paispuudulikkuse või elektrolüütide ainevahetuse häiretega patsientidele ning neile, kes kasutavad teadaolevalt QTc-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.5), tuleb regulaarselt teha elektrokardiogramme (EKG) ja jälgida elektrolüütide sisaldust. Raske oksendamise ja/või kõhulahtisuse korral tuleb hinnata kõrvalekaldeid seerumi elektrolüütide sisalduses, eriti hüpokaleemia/hüpomagneseemia võimalust (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkus

Aumseqaga ravitud uuritavatel on aeg-ajalt esinenud südamepuudulikkust, sealhulgas eluohtlikud ja surmlõppega juhud (vt lõik 4.8). Kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks pidi osaleja LVEF olema > 40%.

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega ja LVEF-i mõjutada võivate seisunditega patsientidel tuleb jälgida südame talitlust, hinnates LVEF-i vähemalt enne ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele ravi ajal Aumseqaga. Patsientidel, kellel tekib ravi ajal sümptomaatiline südame paispuudulikkus, tuleb kaaluda südame talitluse jälgimist, sealhulgas LVEF-i hindamist, ning ravi Aumseqaga tuleb jäädavalt lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Aumseqaga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalne kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) juhtudest (vt lõik 4.8). ILD võib olla surmlõppega või eluohtlik. Uuritavaid, kellel oli anamneesis ILD, ravimitekkene ILD või kiirguspneumoniit, mis vajab steroidravi, või kellel esines aktiivse ILD kliiniline sümptomaatika, kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Patsiente, kellel tekivad Aumseqaga ravi ajal ebaselge põhjusega kopsusümptomite (nt düspnoe, köha või palavik) ägedad episoodid ja/või ägenemised, tuleb uurida võimaliku ILD suhtes. Nende sümptomite uurimise ajaks tuleb ravi katkestada. Kui ILD diagnoos leiab kinnitust, tuleb Aumseqaga ravi jäädavalt lõpetada ja alustada sobivat ILD ravi.

Venoosse trombemboolia juhud

Aumseqaga ravitud uuritavatel, k.a neil, kes said tromboosiravimeid, on teatatud trombemboolia juhtudest, sealhulgas süvaveeni tromboos, kopsuemboolia ja peaaajuinfarkt (vt lõik 4.8). Kui tekivad trombemboolia nähud ja sümptomid või kahtlus, tuleb patsienti kohe hinnata ning seejärel vastavalt ravida. Aumseqaga ravi tuleb peatada ja patsiendi seisund enne ravi jätkamist stabiliseerida.

Kreatiini fosfokinaasi (CPK) sisalduse suurenemine veres ja rabdomüolüüsi risk

Kliinilistes uuringutes esines soovitatava annuse kasutamisel CPK sisalduse suurenemist veres (vt lõik 4.8). Kuigi enamik CPK suurenemise juhte oli asümptomaatilised ega viinud ravi katkestamiseni, esines ka rabdomüolüüsile viitavaid 3. raskusastme CPK sisalduse suurenemisi lihaseid hõlmavate sümptomitega ja 4. raskusastme CPK sisalduse suurenemisi nii lihaseid hõlmavate sümptomitega kui ka ilma.

Vere CPK sisaldus tuleb määrata enne Aumseqaga ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele regulaarselt ravi ajal.

Patsiente tuleb nõustada teatama ebaselge põhjusega lihasevalust, lihaste hellusest või nõrkusest, probleemidest käte või jalgade liigutamisega, tumedast, teevärvi uriinist või vähenenud urineerimisest.

Tuleb vältida Aumsega samaaegset manustamist vere CPK sisaldust suurendada võivate ravimitega või CYP3A4 tugevate inhibiitoritega, kuna need võivad suurendada vere CPK sisalduse suurenemise ja/või lihaseid hõlmavate sümptomite tekkemise riski (vt lõik 4.5).

Kui tekib rabdomüolüüs, tuleb Aumseqaga ravi katkestada ja alustada vastavalt kliinilisele näidustusele rabdomüolüüsi ravi (vt lõik 4.2).

Manustamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Aumsega manustamist koos CYP3A4 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega tuleb vältida. Kui CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt greibimahl, klaritromütsiin, itrakonool või lopinaviir) samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb Aumsega annus vähendada 110 mg-lt 55 mg-le (vt lõik 4.5).

Rutiinne jälgimine

Neerutalitlus

Vere suurenenud CPK sisaldus (vt eespool) võib olla seotud ägeda neerukahjustusega. Neerutalitlust tuleb jälgida enne Aumseqaga ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele regulaarselt ravi ajal.

Maksatalitlus

Aumolertiniibiga ravi ajal on täheldatud kõrvalekaldeid maksatalitluse analüüsides (sealhulgasalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini sisalduse suurenemist veres) ning harva on teatatud ravimitekkese maksakahjustusest. Maksatalitlust tuleb jälgida enne Aumseqaga ravi alustamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele regulaarselt ravi ajal. Jälgimise sagedust võib maksatalitluse häirete või sümptomite raskusastme järgi kohandada.

Laktoos

Aumsega sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ööpäevases annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada aumolertiniibi kontsentratsiooni plasmas

Manustamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Aumolertiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 ensüümide vahendusel. Ühes koostoimete uuringus suurendas aumolertiniibi manustamine koos CYP3A4 tugeva inhibiitoriga (itrakonasool) oluliselt aumolertiniibi kontsentratsiooni (plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (*area under the curve*, AUC) suurenemine 3,7 korda). Aumsega manustamist koos CYP3A4 mõõduka (nt verapamiil, flukonasool) või tugeva (nt greibimahl, klaritromütsiin, itrakonasool, lopinaviir) inhibiitoriga tuleb vältida. Kui CYP3A4 tugevate inhibiitorite samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb Aumsega annus vähendada 110 mg-lt 55 mg-le (vt lõik 4.2).

Manustamine koos BCRP ja P-gp inhibiitoritega

In vitro andmete põhjal on aumolertiniib P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast-cancer resistance protein*, BCRP) substraat. Aumolertiniibi manustamist samaaegselt ravimitega, mis on nende transportervalkude inhibiitorid, tuleb vältida, kuna see võib põhjustada aumolertiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemist. Kui nende inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav kliiniline jälgimine.

Toimeained, mis võivad vähendada aumolertiniibi kontsentratsiooni plasmas

Manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega

Ühes koostoimete uuringus vähendas aumolertiniibi manustamine koos CYP3A4 tugeva indutseerijaga (rifampitsiin) aumolertiniibi kontsentratsiooni (AUC vähenes ligikaudu 90%). Aumsega manustamine koos CYP3A4 mõõduka (nt bosentaan, efavirens) või tugeva (nt rifampitsiin, karbamasepiin, naatriumfenütoiin, naistepuna) indutseerijaga ei ole soovitatav.

Aumolertiniibi võimalik toime teiste ravimite kontsentratsioonile

CYP3A substraadid

Ühes kliinilises uuringus vähendas aumolertiniib midasolaami (CYP3A tundlik substraat) plasmakontsentratsiooni ligikaudu 27% võrra. Seetõttu peetakse aumolertiniibi CYP3A nõrgaks indutseerijaks ja see võib vähendada ravimite, mis on CYP3A substraadid, kontsentratsiooni. Samaaegset kasutamist CYP3A tundlike substraatidega, mille puhul väike kontsentratsioonimuutus võib põhjustada toime kadumise (nt mõned hormonaalsed kontratseptiivid, onkoloogilised või viirusvastased ravimid), või CYP3A kitsa terapeutilise vahemikuga substraatidega (nt takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus, fentanüül) tuleb vältida. Kui samaaegset kasutust ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida kliinilist ravivastust ja kaaluda CYP3A substraadi ordineerimisjuhiste vastavat annuse kohandamist.

Koostoimed ravimite transporteritega

In vitro uuringute andmetel on aumolertiniib P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Ühes kliinilises koostoimete uuringus suurendas aumolertiniib feksofenadiini (P-gp tundlik substraat) keskmist maksimaalset tasakaalukontsentratsiooni (C_{max}) 86% ja AUC-d 67% võrra. Aumsega manustamisel koos ravimitega, mis on P-gp kitsa terapeutilise vahemikuga tundlikud substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin), tuleb olla ettevaatlik ning selliseid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida muutuste suhtes samaaegselt manustatavate ravimite talutavuses, kuna Aumsekat saades nende kontsentratsioon suureneb.

Ühe *in vitro* uuringu andmetel on aumolertiniib mitme ravimi ja toksiinide väljavoolu (*multidrug and toxin extrusion*, MATE) 1 valgu ja orgaanilise katiooni transporteri (*organic cation transporter*, OCT) 1 inhibiitor. Koostoimete uurimiseks MATE1 ja OCT1 substraatidega ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud, seetõttu on Aumsega võimalik inhibeeriv toime samaaegselt võetavale MATE1-le või OCT1-le *in vivo* teadmata. Aumolertiniibi manustamisel koos MATE1 või OCT1 kitsa terapeutilise vahemikuga tundlike substraatidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Ühe *in vitro* uuringu andmetel on aumolertiniib BCRP inhibiitor. Kliinilisi uuringuid koostoitmete uurimiseks BCRP-ga ei ole läbi viidud. Seetõttu tuleb aumolertiniibi manustamist koos BCRP tundlike substraatidega vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav patsienti hoolega kliiniliselt jälgida BCRP substraadi kontsentratsiooni suurenemise või kõrvaltoimete suhtes.

Maohapet vähendavate toimeainete toime aumolertiniibile

Manustamisel koos maohapet vähendavate ravimitega, nagu famotidiin või omeprasool, ei ole oodata kliiniliselt olulisi muutusi aumolertiniibi kontsentratsioonis. Aumseqat võib manustada koos maohapet vähendavate ravimitega ilma annust kohandamata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised /rasestumisvastased meetodid

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada Aumseqaga ravi ajal rasestumist vältida. Naispatsiendid peavad Aumseqaga ravi ajal ja 4 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Aumseqa võib hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust vähendada (vt lõik 4.5). Soovitada patsientidele vältida samaaegset kasutust kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (nt tablett, plaaster, tuperõngas). Hormonaalseid kontratseptiive kasutavaid naisi tuleb nõustada, et nad kasutaksid alternatiivset rasestumisvastast meetodit (nt mittehormonaalne emakasisene vahend) või mittehormonaalset lisakontratseptiivi (nt kondoom) Aumseqaga ravi ajal ja 4 nädalat pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Aumolertiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktsiooni- ja arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Toimemehhanismist lähtuvalt võivad kõik EGFR-ile suunatud ravimid loodet kahjustada. Võttes arvesse ravimi toimemehhanismi ja prekliinilisi andmeid, ei tohi Aumseqat raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas aumolertiniib või metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Aumseqaga ravi ajal ja 4 nädalaks pärast Aumseqaga ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Loomkatsetes täheldati toimeid emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3). Aumolertiniibi toime kohta inimese viljakusele kliinilised andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aumseqa mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel patsiendil on teatatud Aumseqa manustamise järgsest väsimusest ja pearinglusest. Patsientidele tuleb soovitada nende sümptomite korral mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Aumseqaga ravitud uuritavatel olid aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine (40,4%), hüponatreemia (37,2%),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (33%), kreatiini fosfokinaasi (CPK) sisalduse suurenemine veres (31,7%), leukotsüütide (*white blood cell*, WBC) arvu vähenemine (30,6%), trombotsüütide arvu vähenemine (29,4%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (23,3%) ja

lööve (22,8%). Kõige sagedamini teatatud ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoime oli CPK sisalduse suurenemine (7,5%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid venoosne trombemboolia (4,2%), alumiste hingamisteede ja kopsude infektsioonid (2,8%) ja kuseteede infektsioon (1,1%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 2,2%-l uuritavatest. Kõige sagedamini ravi lõpetamise põhjustanud kõrvaltoime oli ILD, mis tekkis 0,4%-l uuritavatest.

Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi 12,1%-l ja annust vähendati 3,1%-l uuritavatest. Kõige sagedamini ravi katkestamise või annuse vähendamise põhjustanud kõrvaltoime oli CPK sisalduse suurenemine veres (vastavalt 6,1%-l ja 2,0%-l uuritavatest); ALAT-i aktiivsuse suurenemine põhjustas ravi katkestamise 1,8%-l uuritavatest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus kirjeldatud andmed kajastavad EGFR-i mutatsioonile positiivse NSCLC-ga uuritavate ekspositsiooni Aumseqale. 545 uuritavat said Aumseqat soovitatavas annuses 110 mg üks kord ööpäevas kahes mitmekeskuselises keskses uuringus: ühes III faasi uuringus, milles Aumseqat anti esmavalikuravina (HS-10296-03-01, AENEAS) ja ühes I/II faasi uuringus eelnevalt ravi saanud uuritavatel (HS-10296-12-01, APOLLO) (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimed, millest teatati, on toodud tabelis 2 organsüsteemide, MedDRA terminite ja esinemissageduste kaupa, kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on loetletud esimesena.

Edaspidi kasutatavad esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Aumseqaga ravitud uuritavatel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	MedDRA eelistermin	Kõrvaltoimed	
		Kõikide raskusastmete esinemissagedus	≥ 3 . raskusastme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kuseteede infektsioonid ^b	Väga sage	Aeg-ajalt
	Alumiste hingamisteede ja kopsude infektsioonid ^c	Sage	Sage
	Konjunktiviit ^d	Sage	-
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüponatreemia ^{*e}	Väga sage	Sage
	Hüpokaleemia ^{*f}	Väga sage	Sage
	Vähenenud söögiisu	Sage	Aeg-ajalt
	Hüperurikeemia	Sage	-
Silma kahjustused	Kuivsilmsus ^g	Sage	-
	Ähmane nägemine ^h	Sage	-
	Ebamugavustunne silmades ⁱ	Aeg-ajalt	-
	Silma hüperemia ^j	Aeg-ajalt	-

Organsüsteem	MedDRA eelistermin	Kõrvaltoimed	
		Kõikide raskusastmete esinemissagedus	≥ 3. raskusastme esinemissagedus
	Ebanormaalne tunne silmas ^k	Aeg-ajalt	-
	Muutused sarvkestas ^l	Aeg-ajalt	-
	Silmalau ödeem ^m	Aeg-ajalt	-
	Südamepuudulikkus ⁿ	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^o	Sage	Sage
	Venoosne trombemboolia ^p	Sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha ^q	Väga sage	-
	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^t	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	Aeg-ajalt
	Suuhaavand ^s	Väga sage	-
	Oksendamine	Väga sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^t	Väga sage	Aeg-ajalt
	Sügelus	Väga sage	-
	Paronühhia	Sage	-
	Naha kuivus	Sage	-
	Dermatiit ^u	Sage	-
	Erüteem ^v	Aeg-ajalt	-
	Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom	Aeg-ajalt	-
	Follikuliit	Aeg-ajalt	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Kreatiini fosfokinaasi suurenunud sisaldus veres	Väga sage	Sage
	Rabdomüolüüs	Sage	Sage
	Jäseme valu	Sage	Aeg-ajalt
	Müalgia	Sage	-
	Lihasenõrkus	Sage	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniinisalduse suurenemine veres*	Väga sage	Aeg-ajalt
	Proteинуuria	Sage	Aeg-ajalt
Uuringud	Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	Sage
	Leukotsüütide (WBC) arvu vähenemine ^{*w}	Väga sage	Sage
	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*	Väga sage	Sage
	Trombotsüütide arvu vähenemine ^{*x}	Väga sage	Sage
	Bilirubiinisalduse suurenemine veres ^{*y}	Väga sage	Aeg-ajalt
	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	Sage	Aeg-ajalt
	Laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres	Sage	-

Organsüsteem	MedDRA eelistermin	Kõrvaltoimed	
		Kõikide raskusastmete esinemissagedus	≥ 3. raskusastme esinemissagedus
	Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	Sage	Sage

Kõrvalnähtude terminoloogia ühtsed kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) versioon 4.03.

Kõrvaltoimete raskust on hinnatud CTCAE alusel: 1. raskusaste = kerge, 2. raskusaste = mõõdukas, 3. raskusaste = raske, 4. raskusaste = eluohtlik ja 5. raskusaste = surm.

^a Hõlmab ägedat sinusiiti, larüngofarüngiiti, nasofarüngiiti, farüngiiti, riniiti, sinusiiti, tonsilliiti ja ülemiste hingamisteede infektsiooni.

^b Hõlmab tsüstiiti, ägedat püelonefriiti, uretriiti ja kuseteede infektsiooni.

^c Hõlmab atüüpilist kopsupõletikku, bronhiiti, kopsupõletikku ja mädast röga.

^d Hõlmab konjunktiviiti ja allergilist konjunktiviiti.

^e Hõlmab vere naatriumisisalduse vähenemist, hüponatreemiat*.

^f Hõlmab vere kaaliumisisalduse vähenemist, hüpokaleemiat*.

^g Hõlmab kuivsilmsust ja kseroftalmiat.

^h Hõlmab nägemispuuet ja ähmast nägemist.

ⁱ Hõlmab silma valu ja ebamugavustunnet silmas.

^j Hõlmab silma hüperemiat, konjunktivi hemorraagiat ja silma hemorraagiat.

^k Hõlmab ebanormaalselt tunnet silmas ja võõrkeha tunnet silmas.

^l Hõlmab sarvkesta eksfoliatsiooni ja sarvkesta hägusust.

^m Hõlmab silmalaugude ödeemi ja silmalaugude turset.

ⁿ Hõlmab südamepuudulikkust, kroonilist südamepuudulikkust, vähenenud väljutusfraktsiooni ja kopsuturset.

^o Hõlmab vererõhu tõusu, hürtensiooni.

^p Hõlmab süvaveeni tromboosi, kopsuembooliat, jäsme veenitromboosi, peajuinfarkti ja aju tromboosi.

^q Hõlmab kõha, produktiivset kõha ja ülemiste hingamisteede kõha sündroomi.

^r Hõlmab bronhioliiti, interstitsiaalset kopsuhaigust ja pneumooniiti.

^s Hõlmab aftooset haavandit, suukuivust, glossodüüniat, suuhaavandit, suuõõnevalu, stomatiiti ja keelehaavandit.

^t Hõlmab ravimilöövet, paapuleid, maakuleid, löövet, makulo-papulooset löövet, papulooset löövet, sügelevat löövet, pustulooset löövet ja urtikaariat.

^u Hõlmab dermatiiti ja aknesarnast dermatiiti.

^v Hõlmab erüteemi ja nodooset erüteemi.

^w Hõlmab neutropeeniat, neutrofiilide arvu vähenemist ja leukotsüütide arvu vähenemist*.

^x Hõlmab trombotsüütide arvu vähenemist* ja trombotsütopeeniat.

^y Hõlmab bilirubiinisisalduse suurenemist veres ja hüperbilirubineemiat.

* Tähistab laboratoorseid leidu, mitte kõrvaltoimet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati ILD-st 16-l (2,9%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritaval. Teatati ühest surmlõppega ILD juhust. Mediaanaeg ILD avaldumiseni oli 124 päeva (vahemik 2...932 päeva). Mediaanaeg ILD lahenemiseni oli 41 päeva (vahemik 14...702 päeva). Täpseid soovitusi vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Südamepuudulikkus

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati südamepuudulikkusest 4 uuritaval (0,7%). Kahel uuritaval (0,4%) teatati ≥ 3. raskusastmega südamepuudulikkusest. Mediaanaeg mis tahes raskusastme südamepuudulikkuse avaldumiseni oli 249 päeva (vahemik 84...381 päeva) ja mediaanaeg lahenemiseni oli 35 päeva (vahemik 22...160 päeva). Üks südamepuudulikkusega uuritav suri kopsuturse ja seedetrakti ülaosa hemorraagia tõttu. Neljal uuritaval (0,7%) tekkis LVEF-i vähenemine ≥ 10% võrra kuni absoluutväärtuseni < 50%. Üheksateistkümmel uuritaval (3,5%) tekkis LVEF-i vähenemine ≥ 15% võrra, kuid neil uuritavatel jäi LVEF-i absoluutväärtus ≥ 50%. Täpseid soovitusi vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Korrigeeritud QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati QT-intervalli pikenemisest 51-l (9,4%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritaval. Nelja uuritava (0,7%) juhud olid ≥ 3. raskusastmega. Mediaanaeg mis tahe

raskusastme QT-intervalli pikenemiseni oli 22 päeva (vahemik 1...839 päeva) ja mediaanaeg lahenemiseni oli 100 päeva (vahemik 1...1068 päeva). Seitsmel uuritaval (1,3%) oli sümptomaatiline juht, neljal neist (0,7%) ≥ 3 . raskusastmega. Sümptomaatilised kõrvaltoimed, millest teatati, olid südameseiskus, kardiorespiratoorne seiskus, südame äkksurm, süngoop (n = 2) ja ventrikulaarne arütmia (n = 2). Mediaanaeg süngoobi tekkeni oli 204 päeva ja ventrikulaarse arütmia tekkeni 252 päeva. Kaks pikenenud QT-intervalliga uuritavat surid: üks südame äkksurma ja üks kardiorespiratoorse seiskuse tagajärjel. 5 uuritaval (0,9%) oli maksimaalne absoluutne QTc-intervall > 500 ms ja 23 uuritaval (4,2%) oli maksimaalne muutus QTcF-is võrreldes ravieelsega > 60 ms. Täpseid soovitusi vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati kõhulahtisusest 72-l (13,2%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritaval. Nelja uuritava (0,7%) juhud olid ≥ 3 . raskusastmega. Mediaanaeg mis tahe raskusastme kõhulahtisuse tekkeni oli 27 päeva (vahemik 1...1046 päeva) ja mediaanaeg lahenemiseni oli 13 päeva (vahemik 1...846 päeva). Kolmel uuritaval (0,6%) oli kõhulahtisus tõsine kõrvaltoime. Üks uuritav teatas kaaliumi tasakaalu häirest. Kuus uuritavat teatasid 3. raskusastme hüpokaleemiast. Täpseid soovitusi vt lõik 4.2.

Kreatiini fosfokinaasi (CPK) sisalduse suurenemine veres ja rabdomüolüüs

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati CPK sisalduse suurenemisest veres 173-l (31,7%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritaval. 41 uuritava (7,5%) juhud olid ≥ 3 . raskusastmega. Mediaanaeg mis tahe raskusastme CPK sisalduse suurenemiseni oli 64 päeva (vahemik 1...926 päeva) ja mediaanaeg lahenemiseni oli 215 päeva (vahemik 4...1156 päeva). Suurenenud CPK sisalduse tõttu veres lõpetati ravi ühel uuritaval (0,2%). Suurenenud CPK sisalduse juhud loeti rabdomüolüüsiks, kui need olid 3. raskusastme juhud lihaseid hõlmavate sümptomitega või 4. raskusastme juhud lihaseid hõlmavate sümptomitega või ilma. Leiti, et kokku 14 uuritaval (2,6%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritavatest tekkis rabdomüolüüs. Täpseid soovitusi vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Maksatalitluse häired

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati maksatalitluse häiretest 204-l (37,4%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritaval. 20 uuritava (3,7%) juhud olid ≥ 3 . raskusastmega. Mediaanaeg mis tahe raskusastme maksatalitluse häire tekkeni oli 44 päeva (vahemik 1...841 päeva) ja mediaanaeg lahenemiseni oli 62 päeva (vahemik 2...1036 päeva). ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemisest teatati vastavalt 118 uuritaval (21,7%) ja 110 uuritaval (20,2%). 13 uuritavat (2,4%) teatasid ≥ 3 . raskusastme ASAT aktiivsuse suurenemisest ja 5 uuritavat (0,9%) teatasid ≥ 3 . raskusastme ALAT aktiivsuse suurenemisest. Üks uuritav (0,2%) teatas ≥ 3 . raskusastme ravimitekksest maksakahjustusest, mille avaldumiseni kulunud aeg oli 8 päeva ja lahenemiseni kulus 6 päeva. Täpseid soovitusi vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Kliinilistes uuringutes (N = 545) teatati VTE-st (sealhulgas süvaveeni tromboos, kopsuemboolia ja jäseme veenitromboos) 39-l (7,2%) 110 mg Aumsega annusega ravitud uuritaval. 17 uuritava (3,1%) juhud olid ≥ 3 . raskusastmega. Mediaanaeg mis tahe raskusastme VTE tekkeni oli 229 päeva (vahemik 8...1087 päeva) ja mediaanaeg lahenemiseni oli 142 päeva (vahemik 7...830 päeva). Kopsuembooliast teatasid 21 uuritavat (3,9%), 15 neist juhtudest (2,8%) olid ≥ 3 . raskusastmega. Jäseme veenitromboosist teatasid 16 uuritavat (2,9%), 2 neist juhtudest (0,4%) olid ≥ 3 . raskusastmega. Süvaveeni tromboosist teatasid 9 uuritavat (1,7%), 1 neist juhtudest (0,2%) oli ≥ 3 . raskusastmega. Lisaks teatati 4 uuritaval (0,7%) peaauginfarktist ja 1 uuritaval (0,2%) aju tromboosist, 3 neist juhtudest (0,6%) olid ≥ 3 . raskusastmega. Täpseid soovitusi vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aumsega juhusliku üleannustamise kogemus inimestel on piiratud. Suurim uuritud annus on 260 mg üks kord ööpäevas. Kas Aumsega võib olla toksiline annuses 260 mg ja üle selle, on teadmata. 260 mg annuse puhul täheldatud kõrvaltoimed olid peamiselt iiveldus ja aneemia.

Aumsega üleannustamise korral spetsiifilist ravi ei ole. Üleannustamise või üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti hoolega jälgida, Aumseqaga ravi katkestada ja kliinilise näidustuse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB11.

Toimemehhanism

Aumolertiniib on väikesemolekuliline pöördumatu EGFR-i türosiini kinaasi inhibiitor (TKI), millel on inhibeeriv toime EGFR-i TKI suhtes sensibiliseerivatele mutatsioonidele (vastavalt EGFR-i 19. eksoni deletsioon (Ex19Del) ja EGFR L858R) ja EGFR-i TKI-resistentsust põhjustavale mutatsioonile (EGFR T790M). Aumolertiniibi peamine aktiivne metaboliit HAS-719 näitas aumolertiniibiga sarnast aktiivsusprofiili.

Farmakodünaamilised toimed

Proliferatsioonivastane aktiivsus

In vitro uuringud näitasid, et aumolertiniibil on tugev inhibeeriv toime rakkude proliferatsioonile EGFR-i mutatsiooniga T790M vähirakuliinides, sealhulgas NCI-H1975 (T790M/L858R) ja PC9-GR (T790M/Del19), IC50 väärtustega vastavalt 3,3 nM ja 2,7 nM. Aumolertiniib avaldas tugevat inhibeerivat toimet ka rakkude proliferatsioonile EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega vähirakuliinides, sealhulgas HCC827 (EGFR Del19) ja PC9 (EGFR Del19), IC50 väärtustega vastavalt 3,3 nM and 4,1 nM. EGFR-i metsiktüüpi vähirakuliinis A431 avaldas aumolertiniib rakkude proliferatsioonile ainult nõrka inhibeerivat toimet IC50 väärtusega 596,6 nM.

In vivo tõi aumolertiniib kaasa kasvaja kahanemise EGFR T790M/L858R-i ja EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega ksenotransplantaatidega hiirudelites. Samas näitas aumolertiniib A431-rakulise ksenotransplantaadiga metsiktüüpi EGFR-iga mudelis vaid minimaalset inhibeerivat toimet kasvaja kasvule.

Toime QTc-intervalli pikkusele

Aumsega potentsiaali pikendada QTc-intervalli hinnati 49 Aumseqaga ravitaval uuritaval. Hindamaks Aumsega toimet QTc-intervalli pikkusele tehti uuritavatele järjestikused EKG-d enne ravi algust, pärast ühekordset annust ja tasakaalukontsentratsiooni saavutamisel. Kontsentratsiooni ja QT-intervalli suhte analüüs ennustas 110 mg annuse puhul 9,06 ms QTc-intervalli pikenemist ja ülempiiriks 11,01 ms (90% usaldusvahemik (CI)).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem ravi mittesaanud EGFR-i mutatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga uuritavad III faasi uuringus (HS-10296-03-01, AENEAS)

Randomeeritud topeltpimendatud aktiivse kontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (AENEAS) Hiinas hinnati Aumsega efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga uuritavatel, kelle kasvaja oli EGFR-i TKI suhtes sensibiliseeriv mutatsioon ja kes ei olnud varem

saanud süsteemset ravi. Kasvajakoeproovis või vereproovis¹ pidi leiduma üks kahest sageli esinevast EGFR-i mutatsioonist, mis on teadaolevalt seotud EGFR-i tundlikkusega TKI suhtes (Ex19Del ja/või L858R).

Kokku randomeeriti 429 uuritavat suhtega 1 : 1 saama Aumsega (110 mg üks kord ööpäevas, n = 214) või gefitiniibi (250 mg üks kord ööpäevas, n = 215). Üks ravitsüklus kestis 21 päeva ja tsüklite vahel pause ei olnud (st pidev annustamine). Randomeerimisel stratifitseeriti uuritavad EGFR-i mutatsiooni (Ex19Del või L858R) ja ajumetastaaside olemasolu järgi enne ravi algust (jah või ei). Uuritavad jätkasid ravi kuni haiguse progresseerumise, vastuvõetamatu terviseriski tekke või ravi lõpetamiseni omal soovil. Gefitiniibi saavatel patsientidel oli lubatud pärast haiguse progresseerumist üle minna avatud ravile Aumsega, juhul kui kasvajaproovid olid mutatsioonile T790M positiivsed.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS). Teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR).

Uuringu AENEAS üldvalimi ravieelsed demograafilised ja haigusnäitajad olid järgmised: vanuse mediaan 59,3 aastat, ≥ 65 -aastaseid 31,5%, naised 62,7%, mitte kunagi suitsetanud 69,9%, aasialasi 100%, IIIB staadiumi kasvaja 6,3%, IV staadiumi kasvaja 93,2%, kasvaja tüüp oli adenokartsinoom 98,1%-l, sooritusvõime skooriga 1 Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) skaala järgi oli 74,8%, KNS-i metastaasidega 26,8%. Uuringusse registreeritud patsientidest 65,5%-l oli mutatsioon Ex19DEL ja 34,5%-l oli mutatsioon L858R. Üldiselt olid demograafilised andmed ja haigusnäitajad ravirühmade vahel tasakaalus.

Esmase analüüsi andmetel (andmete kogumise lõpp 15. jaanuaril 2021) näitas Aumsega gefitiniibiga võrreldes uuringuarsti hinnatud PFS-i statistiliselt ja kliiniliselt olulist paranemist (mediaanid vastavalt 19,1 kuud ja 9,7 kuud; riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,46; 95% CI: 0,36; 0,59; $p < 0,0001$). Esmase analüüsi ajal oli järelkontrolli kestuse mediaan 20,5 kuud Aumsega rühmas ja 20,7 kuud gefitiniibi rühmas.

6. augustini 2021. a kogutud andmetega viidi läbi ajakohastatud analüüs, mille tulemused olid kooskõlas esmase analüüsi tulemustega. Järelkontrolli kestuse mediaan oli 26,2 kuud aumolertiniibi rühmas ja 26,3 kuud gefitiniibi rühmas.

Tabelis 3 on toodud uuringuarsti hinnatud PFS-i, ORR-i ja DoR-i ajakohastatud andmed.

Tabel 3. Ravi efektiivsuse tulemused uuringuarsti hinnangul uuringus AENEAS

Efektiivsusnäitaja	Aumsega	Gefitiniib
Progressioonivaba elulemus		
Kõrvaltoimega uuritavate arv (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
PFS-i mediaan kuudes (95% CI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
HR (95% CI) ⁽¹⁾	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektiivse ravivastuse määr [‡]		
ORR, % (95% CI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Täielik ravivastus (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Osaline ravivastus (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Ravivastuse kestus [‡]		
DoR-i mediaan kuudes (95% CI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

Märkus. (1) Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal.

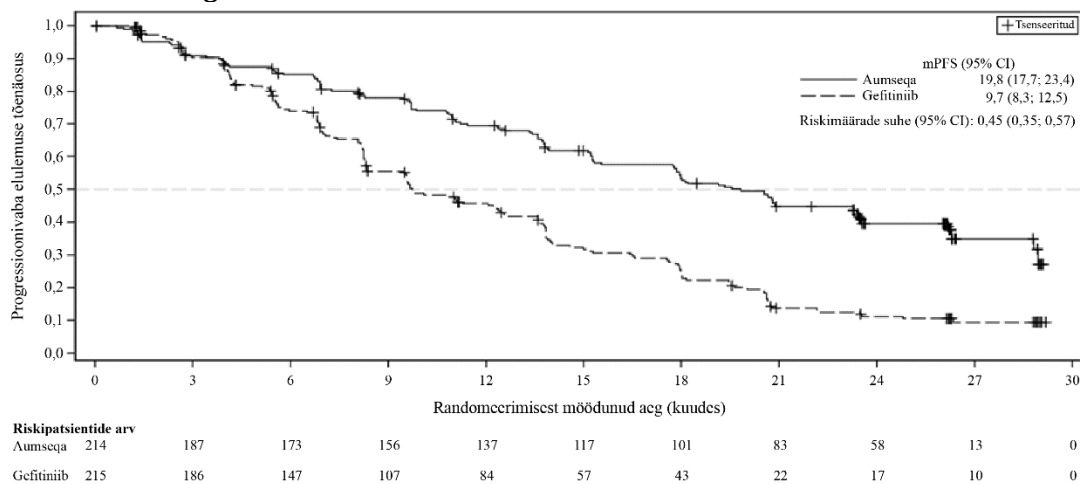
CI = (*confidence interval*) usaldusvahemik, HR = (*hazard ratio*) riskimäärade suhe

¹ cobas® EGFR mutatsioonitesti v2 kasutati EGFR geeni eksonites 18, 19, 20 ja 21 esinevate mutatsioonide tuvastamiseks koe- ja plasmaproovides. Reaalaja polümeraasi ahelreaktsiooni (*real-time polymerase chain reaction*, PCR) testi kasutatakse kaasdiagnostikana, et aidata valida mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsiente raviks EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritega.

‡ ORR-i ja DOR-i andmed põhinevad kinnitamata ravivastustel.

Joonisel 1 on kujutatud PFS-i uuringuarsti hinnangul põhinevad Kaplani-Meieri kõverad uuringus AENEAS

Joonis 1. Progressioonivaba elumuse (PFS) uuringuarsti hinnangul põhinevad Kaplani-Meieri kõverad uuringus AENEAS[§]



* Analüüsi koguvälim

§. Andmete kogumine lõppes 6. augustil 2021.

Järgmise analüüsi ajaks, mille jaoks andmete kogumine lõppes 30. septembril 2022. a, oli kokku 109 uuritavat (50,9%) aumolertiniibi ravirühmas ja 126 uuritavat (58,6%) gefitiniibi ravirühmas surnud. Üldise elumuse mediaan oli selle kuupäeva seisuga ajakohastatud andmete põhjal 39,16 kuud aumolertiniibi rühmas ja 31,15 kuud gefitiniibi rühmas.

KNS-i metastaasidega uuritavate andmete analüüs (post-hoc)

429 uuritavast 106-l (51-l Aumsega rühmas ja 55-l gefitiniibi rühmas) olid ravieelselt tuvastatud ja sõltumatu hindamiskomisjoni kinnitatud ajumetastaasid. Selles uuritavate alarühmas (välja arvatud 7 uuritavat, kes said 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist päästeravimit) oli ORR Aumsega rühmas 60,4% (95% CI: 45,3; 74,2) vs. gefitiniibi rühmas 47,1% (95% CI: 32,9; 61,5).

Varem ravi saanud EGFR-i mutatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga uuritavad I/II faasi uuringus HS-10296-12-01 (APOLLO)

Uuringus HS-10296-12-01 (APOLLO), mis oli kontrollrühmata avatud uuringu kolmas osa (annuse laiendatud katsetamine), hinnati Aumsega soovitatava annuse 110 mg üks kord ööpäevas ohutust ja efektiivsust mutatsiooniga T790M uuritavatel. Uuritavatel pidi olema pärast viimasele EGFR-i TKI-ga ravile järgnenud haiguse progresseerumist võetud biopsiaproovist kesklaboris² tehtud analüüsis mutatsioonile T790M positiivne vastus. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sõltumatu hindamiskomisjoni hinnatud ORR.

Uuritavad (n = 244) vanuses 27...87 aastat (mediaan 61,0 aastat, 37,3% uuritavatest olid vanuses ≥ 65 aastat) said Aumsega üks kord ööpäevas. Neist 142 (58,2%) olid naised ja 102 (41,8%) mehed; 178 (73,0%) ei olnud kunagi suitsetanud, 4 olid aktiivsed suitsetajad (1,6%) ja 62 (25,4%) olid suitsetamise maha jätnud. Kõikide uuritavate kasvajatel oli mutatsioon T790M, sealhulgas 155 uuritaval (63,5%) koos 19. eksoni deletsiooni, 85 uuritaval (34,8%) mutatsiooni L858R ja

² cobas® EGFR mutatsioonitesti v2 kasutati EGFR geeni eksonites 18, 19, 20 ja 21 esinevate mutatsioonide tuvastamiseks koe- ja plasmaproovides. Reaalaja polümeraasi ahelreaktsiooni (*real-time polymerase chain reaction*, PCR) testi kasutatakse kaasdiagnostikana, et aidata valida mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsiente raviks EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritega

4 uuritaval (1,6%) muude EGFR-i mutatsioonidega. 85 uuritaval (34,8%) oli sooritusvõime skoor ECOG järgi 0 ja 159-l (65,2%) oli skoor 1. Aju metastaasid olid 90 uuritaval (36,9%).

Sõltumatu hindamiskomisjoni hinnatud ORR oli esmase analüüsi kohaselt 65,6% (95% CI: 59,2; 71,5). Pärast esmast analüüsi toimunud 31-kuulisel pikaajalisel järelkontrollil oli sõltumatu hindamiskomisjoni hinnatud ORR 68,9% (95% CI: 62,6; 74,6). Pikaajalise järelkontrolli analüüsi andmetel oli sõltumatu hindamiskomisjoni hinnatud DoR-i mediaan 15,1 kuud (95% CI: 12,9; 16,6).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Aumseqaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsuvähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendus aumolertiniib kiiresti ja selle maksimaalsete plasmakontsentratsioonide mediaan saavutati 4...6 tundi pärast ühekordset ja korduvat annustamist. Selle peamise aktiivse metaboliidi HAS-719 maksimaalsete plasmakontsentratsioonide mediaani täheldati 4...6 tundi pärast korduvat annustamist. Aumolertiniibi ja HAS-719 plasmakontsentratsioonid (AUC) ja C_{max} suurenesid annusevahemikus 55...220 mg veidi vähem kui annusega proportsionaalselt. Aumolertiniibi tasakaalukontsentratsioon saavutati üks kord ööpäevas manustamisel 8 päevaga ligikaudu 1,8-kordse kumuleerumisega AUC põhjal. HAS-719 tasakaalukontsentratsioon saavutati aumolertiniibi üks kord ööpäevas manustamisel 15 päevaga ligikaudu 4,6-kordse kumuleerumisega AUC põhjal.

Aumolertiniibi ja HAS-719 FK näitajad korduval annustamisel on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Aumolertiniibi ja HAS-719 FK näitajad 110 mg aumolertiniibi korduval suukaudsel manustamisel NSCLC-ga täiskasvanutele

Näitaja*	Aumolertiniib Keskmine (% CV) (N = 237)	HAS-719 Keskmine (% 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)

* Põhineb I/II faasi uuringu kolmandas osas (annuse laiendatud katsetamine) tehtud mittekambriisel analüüsil.

AUC_{tau} = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala aja alghetkest 0 kuni annustamisintervalli lõpuni;

C_{max} = maksimaalne kontsentratsioon; C_{min} = madalaim kontsentratsioon; CV = variatsioonikordaja

Toidu mõju

Kliiniliste FK-uuringute andmete põhjal ei muuda toit kliiniliselt olulisel määral aumolertiniibi biosaadavust (AUC suurenes 20% (90% CI: 10; 30) ilma et C_{max} oleks muutunud).

Jaotumine

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal oli aumolertiniibi jaotusruumala NSCLC-ga uuritavatel tasakaalukontsentratsiooni korral 875 l. Aumolertiniibi ja HAS-719 plasmavalkude siduvus *in vitro* on suur ($\geq 99,5\%$). *In vitro* seob aumolertiniib kontsentratsioonist sõltumata kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides nii albumiini kui ka α -happelist glükoproteiini. Aumolertiniibi kontsentratsiooni suhe veres ja plasmas oli < 1 , mis näitab piiratud jaotumist vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

Peamiselt metaboliseeritakse aumolertiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP3A4 vahendusel, vähemal määral osalevad selles ka CYP3A5, CYP1A2 ja CYP2A6. HAS-719 on peamine aktiivne veres ringlev metaboliit, mis moodustub N-demetülatsioonil.

Eritumine

Pärast aumolertiniibi ühekordse 110 mg annuse suukaudset manustamist inimestele eritus ligikaudu 85% manustatud annusest väljaheitega aumolertiniibi ja selle metaboliitidena ning ligikaudu 5% annusest eritus uriiniga. Aumolertiniibi ja HAS-719 keskmised lõplikud poolväärtusajad olid vastavalt 31 ja 55 tundi.

Muu teave ravimite koostoimete kohta

Koostoimed transportervalkudega

In vitro uuringud on näidanud, et aumolertiniib ei ole OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ega MATE2-K substraat.

In vitro uuringute andmetel ei inhibeeri aumolertiniib OATP1B3, OAT3, MATE2-K-d ega sapphappe soolade väljavoolu pumpa (*bile salt export pump*, BSEP). Aumolertiniib on *in vitro* orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi (OATP)1B1, orgaanilise aniooni transporteri (OAT)1 ja OCT2 nõrk inhibiitor. Arvestades C_{max} -i pärast üks kord ööpäevas võetavat aumolertiniibi 110 mg annust, eeldatakse, et aumolertiniibi ja OATP1B1, OAT1 ja OCT2 substraatide koostoimed ei ole kliiniliselt olulised.

In vitro uuringute põhjal on aumolertiniib P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat.

In vitro uuringute andmetel on aumolertiniib BCRP inhibiitor, siiski eeldatakse füsioloogial põhineva farmakokineetika (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelleerimise põhjal, et koostoimed aumolertiniibi ja BCRP substraatide vahel ei ole kliiniliselt olulised.

Koostoimed ravimeid metaboliseerivate ensüümidega

In vitro uuringute andmetel ei inhibeerinud aumolertiniib peamisi inimese tsütokroom P450 ensüüme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 (2 substraati)).

Aumolertiniib indutseeris *in vitro* CYP1A2 ekspressiooni, kuid eeldatakse, et see toime ei ole kliiniliselt oluline. Aumolertiniib indutseeris *in vitro* CYP3A4 ekspressiooni ja oli ajast sõltuv CYP3A inhibiitor. Ühes kliinilises uuringus vähendas aumolertiniib midasolaami (CYP3A tundlik substraat) plasmakontsentratsiooni ligikaudu 27% võrra ning seetõttu peetakse seda CYP3A nõrgaks indutseerijaks (vt lõik 4.5).

Leiti, et aumolertiniib on *in vitro* UGT1A1 ja UGT2B7 inhibiitor. Arvestades tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -i pärast 110 mg ööpäevase annuse manustamist, ei ole see tõenäoliselt kliiniliselt oluline. Ei saa välistada koostoimeid soole mikrobioomiga, kuid selle kliiniline mõju on teadmata.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu, kehakaal ja etniline kuuluvus

Populatsioonifarmakokineetika analüüsis ei tuvastatud kliiniliselt olulisi seoseid tasakaalukontsentratsiooni (AUC_{ss}) ja patsiendi vanuse (vahemik 27...89 aastat), soo (60% olid naised), etnilise kuuluvuse ega kehakaalu (vahemik 37...106 kg) vahel.

Enamik uuringutes osalenud tervetest vabatahtlikest ja uuritavatest on etniliselt kuuluvuselt olnud hanid ehk pärishiinlased. Siiski leiti ühes ühekordse annuse FK seostavas uuringus tervete vabatahtlikega, et aumolertiniibi FK-s hiinlastest ja mittehiinlastest (sealhulgas valgenahalised, tumedanahalised/afroameeriklased ja Hispaania või Ladina-Ameerika päritolu) patsientide vahel ei

esine kliiniliselt olulisi erinevusi. Ühes tasakaalukontsentratsiooni FK lisauuringus eurooplastest NSCLC-ga uuritavatel ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi aumolertiniibi ja selle metaboliidi HAS-719 FK-s hiinlastest ja mittehiinlastest (valgenahalised) uuritavate vahel.

Maksakahjustus

Aumolertiniibi peamine kliirens toimub läbi maksa ainevahetuse ja peamine aumolertiniibi biotransformatsiooni katalüüsiv ensüüm on CYP3A4. Kliinilistes uuringutes vähenesid C_{max} ja AUC mõõduka maksakahjustusega uuritavatel vastavalt kuni 54% ja 31% ning raske maksakahjustusega uuritavatel ligikaudu 64% ja 50% võrreldes tervete uuritavatega. Siiski ei täheldatud kerge (Childi-Pugh' klass A), mõõduka (Childi-Pugh' klass B) ja raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi seostumata aumolertiniibi kontsentratsioonidega.

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal ei tuvastatud maksatalitluse mõju (mida hinnati maksatalitluse markerite ASAT, ALAT, albumiini, üldbilirubiini ja Ameerika Ühendriikide Rahvusliku Vähiinstituudi organite talitlushäirete töörühma (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) maksakahjustuse kategooria alusel) aumolertiniibi plasmakontsentratsioonile.

Neerukahjustus

Kliiniliste uuringute andmetel on aumolertiniibi kliirens neerude kaudu ebaoluline. Seetõttu eeldatakse, et neerutalitluse halvenemine ei mõjuta aumolertiniibi FK-d.

Populatsioonifarmakokineetika analüüs näitas, et aumolertiniibi ja HAS-719 plasmakontsentratsioonid olid kerge neerukahjustuse ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min), mõõduka neerukahjustuse ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min) ja normaalse neerutalitlusega ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min) patsientidel sarnased. Raske neerukahjustusega ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega uuritavatel ei ole aumolertiniibi toimet hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Peamised leiud korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja/või koertel olid naha, seedetrakti, suu, silmade, isaslooma rinnanäärmete, maksa ja kopsude kõrvaltoimed, mis on kooskõlas EGFR-i inhibitsiooni farmakoloogiaga. Täheldatud leidude põhjal ei ole võimalik määrata kliiniliselt olulise ekspositsiooni ohutusvaru. Talutava annuse toksilisus sihtelundi suhtes taandus tavaliselt kroonilisest toksilisusest taastumise faasi jooksul või lõpus kas täielikult või osaliselt.

Mittekliinilised andmed viitavad sellele, et aumolertiniib ja selle metaboliit (HAS-719) inhibeerivad hERG kanalit ning QTc-intervalli pikendavat toimet ei saa välistada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kantserogeensuse uuringuid ei ole aumolertiniibiga läbi viidud. *In vitro* uuringu tulemuste põhjal võib eeldada, et aumolertiniib ei ole fototoksiline.

Reproduktsioonitoksilisus

Viljakuse uuringus rottidel, milles annustamist alustati enne implanteerumist, täheldati annuse 100 mg/kg kasutamisel kollaskehade, implanteerumiskohtade ja elusloodete keskmise arvu vähenemist, samuti implanteerumisjärgset tiinuse katkemist. Sperma näitajates raviga seotud muutusi ei täheldatud. Võttes arvesse ka avaldatud andmeid puuduliku Egfr-i ekspressiooniga hiirte viljakuse vähenemise kohta, võib ravi aumolertiniibiga kahjustada naiste viljakust. Annusega 30 mg/kg saadud plasmakontsentratsioonid, mis ei avaldanud mõju rottide viljakusele, on võrreldavad patsientidel maksimaalse soovitatava annusega saavutatavate plasmakontsentratsioonidega.

Embrüofetaalse arengu uuringus rottidel ei leitud annustega kuni 100 mg/kg (mis vastab 3,4-kordsele kliinilisele ekspositsioonile inimese maksimaalse soovitatava annuse korral) aumolertiniibiga seotud toimeid embrüo ega loote arengule.

Embrüofetaalse arengu uuringus küülikutel anti loomadele annuseid vahemikus 5...30 mg/kg ööpäevas, mis vastab inimese maksimaalse soovitatava annuse korral saavutatavast plasmakontsentratsioonist (0,1...0,6 korda) väiksemale ekspositsioonile. Kõigi annuste korral täheldati toksilisust emasloomale. Täpsemalt esines annuste, mis olid ≥ 15 mg/kg, korral emaslooma surma ja iseeneslikku aborti ning annusega 30 mg/kg enneaegset poegimist. Loote surma esines kõigi annustega ning elusloodete arv vähenes annusega 30 mg/kg. Loodete läbivaatusel leiti ravimiga seotud toimeid rinnaku arengule (luustumise aeglustumine kõigi annuste puhul ja annusega ≥ 15 mg/kg rinnakulülide arvu vähenemine), samuti suurenes arteri ebanormaalse hargnemise esinemissagedus (kõigi annuste puhul).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Laktoos
Naatriumstearüülfumaraat (E485)
Magneesiumstearaat (E572)

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist pitseerimisketta ja valgest polüpropüleenist (PP) lastekindla korgiga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valge tabletipurk, milles on silikageeliga desikandi pakike.

Üks tabletipurk sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendis on üks tabletipurk.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/25/2006/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

<Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aumsega 55 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aumolertiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab aumolertiniibmesilaati, mis vastab 55 mg aumolertiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata ega tabletipurgist välja võtta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/25/2006/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

aumsega 55 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TABLETIPURGI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aumsega 55 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aumolertiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab aumolertiniibmesilaati, mis vastab 55 mg aumolertiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/25/2006/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aumsega 55 mg õhukese polümeerikattega tabletid aumolertiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aumsega ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aumsega võtmist
3. Kuidas Aumsega võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aumsega säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aumsega ja milleks seda kasutatakse

Aumsega sisaldab toimeainet aumolertiniibi, mis kuulub valgu kinaaside inhibiitorite ravimirühma, mida kasutatakse vähi raviks. Aumsega kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanute, kellel on epidermaalse kasvufaktori retseptorit (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) kodeerivas geenis teatud muutused (mutatsioonid), raviks.

Aumsega kasutatakse siis, kui vähk on lokaalselt levinud või on tekkinud siirded teistesse kehaosadesse. Seda võib kasutada

- esimese ravimina vähi vastu, kui teie vähil on EGFR-i aktiveerivad mutatsioonid, või
- siis, kui te olete juba teiste proteiini kinaasi inhibiitoritega vähiravi saanud ja teie kasvaja on EGFR-i mutatsioon T790M.

Kuidas Aumsega toimib

Kopsuvähirakkudes on EGFR-valk geenimutatsioonide tõttu sageli liiga aktiivne, põhjustades vähirakkude kontrollimatut kasvu. Aumsega toime seisneb EGFR-i blokeerimises, siis kui selles esinevad teatud mutatsioonid. Sellest võib abi olla kopsuvähi kasvu aeglustamisel või peatamisel. Samuti võib see aidata kasvaja suurust kahandada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas ravim toimib või miks see ravim teile välja kirjutati, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Aumsega võtmist

Aumsega ei tohi võtta

- kui olete aumolertiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on või on olnud

- südame rütmihäire, nt ebanormaalselt kiire või ebaregulaarne südamerütm või QT-intervalli pikenemine;
- veresugulasi, kellel on olnud ebanormaalselt kiire või ebaregulaarne südamerütm või kes on ootamatult surnud südameprobleemide tõttu.

Kui midagi sellest käib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aumsega võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on

- esinenud kopsupõletikku;
- olnud probleeme südamega või esinenud kõrget vererõhku, sellisel juhul jälgib arst teie tervist eriti hoolikalt;
- veresoones olnud tromb;
- varem esinenud neeru- või maksahaigust – arst teeb teile analüüsid, et hinnata teie neeru- ja maksatalitlust ning võib jätkata nende talitluse jälgimist ravi ajal.

Kui midagi eelnevast käib teie kohta (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teatage viivitamata oma arstile, kui teil seda ravimit võttes:

- tekivad äkki hingamisraskused koos köha või palavikuga;
- tekib kiire või ebaregulaarne südamerütm, pearinglus, minestamistunne, ebamugavustunne rinnus, hingamisraskused või minestus;
- tekib raske kõhulahtisus või oksendamine;
- tekib ebaselge põhjusega lihasevalu, lihaste hellus või nõrkus, probleemid käte või jalgade liigutamisega, tume, teevärvi uriin või vähenenud urineerimine. Need võivad olla raske lihasepõletiku nähud.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Aumsega lastele ja noorukitele, sest ei ole teada, kas Aumsega on alla 18-aastaste raviks ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Aumsega

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka käsimüügi- ja taimsete ravimite kohta. Seda seetõttu, et Aumsega võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Aumsega toimet.

Aumsega võib mõjutada järgmiste ravimite efektiivsust ja/või suurendada nende kõrvaltoimeid, ka võivad need ravimid mõjutada Aumsega kõrvaltoimeid. Küsige ravimite kohta, mida te võtate, nõu oma arstilt või apteekrilt, eriti oluline on see järgmiste ravimite puhul:

- verapamiil – kasutatakse kõrge vererõhu korral ja valu korral rinnus;
- posakonasool, itrakonasool, vorikonasool, ketokonasool, flukonasool – kasutatakse seennakkuste raviks;
- ritonaviir, kobitsistaat, nelfinaviir, lopinaviir – kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse / omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS) raviks;
- klaritromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- dabigatraan – kasutatakse trombide ennetamiseks;
- feksofenadiin – kasutatakse allergia sümptomite korral;
- digoksiin – kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi ja muude südameprobleemide korral;
- kolhitsiin – kasutatakse podagra sümptomite leevendamiseks;
- nefasodoon – kasutatakse depressiooni raviks;
- metformiin – kasutatakse 2. tüüpi diabeedi korral.

Järgmised ravimid võivad vähendada Aumsega toime tõhusust. Küsige järgmiste ravimite kohta, mida te võtate, nõu oma arstilt või apteekrilt:

- naatriumfenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal – kasutatakse krampihoogude korral;

- rifampitsiin, rifabutiin – kasutatakse tuberkuloosi korral ja bakteriaalse meningiidi raviks;
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni korral;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu korral kopsude veresoontes;
- mitotaan – kasutatakse Cushingi tõve raviks;
- efavirens – kasutatakse HIV-nakkuse/AIDS-i raviks.

Kui te võtate mõnda ülalloetletud ravimitest, teavitage sellest oma arsti enne Aumsega võtmist. Arst arutab teiega sobivaid ravivõimalusi.

Aumsega toidu ja joogiga

Aumsega võttes tuleb vältida greibimahla joomist, kuna see võib süvendada kõrvaltoimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstilt või apteekrilt.

Rasedus

Kuna Aumsega võib kahjustada sündimata last, ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda.

Kui te olete rasestumisvõimeline, tuleb teil Aumsega ravi ajal ja 4 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid. Seda seetõttu, et ravim võib organismi jääda mõneks ajaks.

Aumsega võib häirida suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimimist. Arutage oma arstiga, millised on kõige sobivamad rasestumisvastased meetodid.

Kui te ravi ajal rasestute, teavitage sellest viivitamata oma arsti. Arst otsustab koos teiega, kas peaksite Aumsega ravi jätkama.

Imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Seda seetõttu, et ei ole teada, kas ravim võib erituda rinnapiima ja kas sellega kaasneb risk teie lapsele. Rinnaga toitmine tuleb katkestada Aumsega ravi ajaks ja 4 nädalaks pärast Aumsega ravi lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aumsega mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Teil võivad tekkida väsimus ja pearinglus. Kui teil tekib väsimus ja/või pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kuni sümptomid taanduvad.

Aumsega sisaldab laktoosi

Aumsega sisaldab laktoosi (teatud suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Aumsega sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ööpäevases annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Aumsega võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus on kaks 55 mg tabletti üks kord ööpäevas.

Vajaduse korral võib arst vähendada teie annust ühe 55 mg tabletini üks kord ööpäevas või ravi ajutiselt peatada. Oluline on arsti tekkivatest kõrvaltoimetest teavitada.

Kuidas seda ravimit võtta

- Aumsega tablette võetakse suu kaudu.
- Neelake tablett tervelt koos veega alla. Ärge purustage ega närige tablette, sest need tabletid on ette nähtud tervena allaneelamiseks.
- Tablette võib võtta toiduga või ilma.
- Võtke Aumsega iga päev ligikaudu samal ajal.

Kui teil on tablettide allaneelamisega raskusi, teavitage sellest palun oma arsti, meditsiiniõde või apteekrit.

Kui te võtate Aumsega rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette, kui ette nähtud, teavitage sellest viivitamata oma arsti või apteekrit. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Aumsega võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Kui aga järgmise annuse plaanitud ajani on jäänud vähem kui 12 tundi, jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärge võtke kahekordset annust (st kaks korda 2 tabletti), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Aumsega võtmise

On oluline, et võtate ravimit iga päev seni, kuni arst on määranud.

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma arstiga enne nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, lõpetage ravimi võtmine ja pöörduge viivitamata arsti poole.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- Kopsupõletik. Aumsega võib põhjustada põletikku kopsus (interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit), mis võib mõnel inimesel osutada surmavaks. Võimalikud sümptomid:
 - o äkki tekkivad hingamisraskused koos köha või palavikuga;
 - o rahuoleku või pingutusega süvenevad hingamisraskused;
 - o kuiv köha, mis ei lähe ära.
- Trombid. Aumsega võib põhjustada kopsus trombe (kopsuemboolia). Sümptomid võivad olla väga erinevad, sealhulgas:
 - o hingamisraskused;
 - o valu rinnus;
 - o vere köhimine.

Trombid võivad moodustuda ka teistes kehaosades. Nähud ja sümptomid on järgmised:

- o kiire või ebaregulaarne südamerütm;
- o minestustunne;
- o liigne higistamine;
- o palavik;
- o jala valu või turse;
- o niiske kleepuv nahk.

- Südamerütmi muutused. Aumsega võib mõjutada südame elektrilist aktiivsust, mis võib mõnel inimesel viia tõsise südamehaiguseni. Selle tulemusel võivad tekkida:
 - o väga kiire või ebaregulaarne südamerütm, mis põhjustab minestust;
 - o pearinglus;
 - o minestustunne;
 - o ebamugavustunne rinnus;
 - o hingamisraskused;
 Südame rütmihäirete tekke risk võib olla suurem neil, kellel on juba südamehaigus või kes võtavad ka muid ravimeid.
- Lihaste põletik ja lihaste kahjustus. Aumsega võib põhjustada lihaskoe põletikku või lagunemist, mille tulemusena võib tekkida neerukahjustus. Lihaste kahjustuse sümptomid on:
 - o ebaselge põhjusega lihasevalu, lihaste hellus või nõrkus;
 - o probleemid käte või jalgade liigutamisega;
 - o tume, teevärvi uriin või
 - o vähenenud urineerimine.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- *Südamepuudulikkus või probleemid südamelihasega.* Aumsega võib mõjutada südame võimet verd pumbata. Nähud ja sümptomid on järgmised:
 - o kiirenenud südamerütm;
 - o hingamisraskused rahuolekus;
 - o väsimus ja kurnatus;
 - o säärete, pahklude ja jalalabade turse.

Nende südameprobleemide tekke risk võib olla suurem neil, kellel on juba südamehaigus või kes võtavad ka muid ravimeid.

Kui märkate ükskõik millist ülalnimetatud tõsist kõrvaltoimet, lõpetage Aumsega võtmine ja minge viivitamata arsti või meditsiiniõe vastuvõtule.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- maksaensüümide aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine – tavaliselt on nende sisaldus veres väike, selle suurenemine võib viidata haigele või kahjustatud maksale;
- aneemia – seisund, mille korral veres ei ole piisavalt terveid punaliblesid, mis kannaksid vajalikul hulgal hapnikku keha kudedesse;
- köha, vesine nohu, kurguvalu ninakõrvalurgete, mandlite või kurgu nakkuse tõttu;
- kipitustunne urineerimisel, sagenenud urineerimine, sage urineerimispakitsus, valu või ebamugavustunne seljas või alakõhus, veri uriinis, hägune, tume või ebataavalise või tugeva lõhnaga uriin, milles võib vahel leiduda ka verd;
- trombotsüütide (vererakud, mis aitavad verel hüübida) vähenenud arv;
- valgeliblede (haigusega võitlevad rakud) vähenenud arv;
- kõhulahtisus;
- suurenenud bilirubiinisaldus veres, mis võib viidata haigele või kahjustunud maksale;
- kreatiini fosfokinaasi (CPK) suurenenud sisaldus veres, mis võib viidata lihaste kahjustusele;
- kreatiniini suurenenud sisaldus veres, mis võib viidata neeruprobleemidele;
- naatriumi ja kaaliumi vähenenud sisaldus veres, mis võib põhjustada iiveldust ja oksendamist, peavalu, segasusseisundit, rahutust ja ärrituvust, lihasenõrkust, krampe, koomat või epileptilisi hooge;
- suu limaskesta haavandid;
- lööve.
- sügelus – ebameeldiv aisting nahas, mis tekitab tahtmise kratsida;
- oksendamine.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- normaalsest kõrgem vererõhk;
- kusihaape ebanormaalselt suur sisaldus veres, mis võib põhjustada turses ja valutavaid liigeseid;
- vähenenud söögiisu;
- kuivsilmsus, ähmane nägemine;
- laktaadi dehüdrogenaasi suurenenud aktiivsus veres, mis võib viidata mingit tüüpi koekahjustusele või -haigusele;
- gammaglutamüüli transferaasi suurenenud aktiivsus veres, mis võib viidata maksa-, kõhunäärme- või neeruprobleemidele;
- lümfotsüütide vähenenud arv – vere valgeliblede vähenenud arv, mis võib nõrgestada organismi nakkuste vastu võitlemise võimet;
- iiveldus;
- valgu suurenenud sisaldus uriinis, mis võib põhjustada vahust uriini ja viidata neeruprobleemidele;
- naha kuivus;
- sügelev punetav nahalööve;
- turse ja mäda küünte ümber, paksenenud või värvi muutnud küüned;
- bronhiit, kopsupõletik – põletik kopsus;
- konjunktiviit – silmade põletik.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- ebamugavustunne või võõrkeha tunne silmas;
- punetavad silmad;
- silmavalgete muutused, mis muudavad nägemise ähmaseks;
- turses silmalaug/silmalaud;
- punetavad hellad külmud nahal;
- peopesade ja/või tallaaluste punetus, turse ja valu;
- akne või mädavillid karvade või karvanääpsude ümber.

Kui märkate ükskõik millist ülalnimetatud kõrvaltoimet, võtke viivitamata ühendust arsti või meditsiiniõega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aumseqat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja tabletipurgil pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Tabletipurk sisaldab desikanti, mis hoiab tabletid kuivana. Kui desikant puudub või korgi all olev alumiiniumist pitseerimisketas on tabletipurgi esmakordsel avamisel lahti või katki, võtke ühendust apteekriga, kes annab teile nõu, mida teha.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aumsega sisaldab

- Toimeaine on aumolertiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab aumolertiniibmesilaati, mis vastab 55 mg aumolertiniibile.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), laktoos, naatriumstearüülfumaraat (E485), magneesiumstearaat (E572), polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172) (vt lõik 2).

Kuidas Aumsega välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on 7 mm läbimõõduga ümmargused kaksikkumerad kollased tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „E1“ ja teine külg on sile.

Karbis on üks plastist tabletipurk 60 õhukese polümeerikattega tableti ja desikandiga. Desikanti mitte alla neelata ega tabletipurgist välja võtta.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu> ja Saksamaa kodulehel.