

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aumseqa 55 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra aumolertinibo mesilato, atitinkančio 55 mg aumolertinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15,3 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai geltona, 7 mm, apskrita greito atpalaidavimo tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas įrašas „E1“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aumseqa kaip monoterapija skirtas:

- suaugusių pacientų, sergančių progresavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kurių EAFR 19 egzone yra delecija arba 21 egzone yra pakaitos mutacija (L858R) pirmos eilės gydymui (pacientų atranka pagal biožymenis aprašyta 4.2 skyriuje);
- suaugusių pacientų, sergančių progresavusiu NSLPV, kuriems nustatyta EAFR mutacija T790M, gydymui (pacientų atranka pagal biožymenis aprašyta 4.2 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti gydymą Aumseqa turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Pacientų atranka

EAFR mutacijos navike arba plazmos mėginiai turi būti įvertinami naudojant tam tikslui skirtą, CE ženklų paženklinimą *in vitro* diagnostikos priemonę. Jei nėra galimybės naudoti *in vitro* diagnostikos priemonę, reikia atlikti alternatyvų patvirtintą tyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama Aumseqa dozė yra 110 mg (2 tabletės po 55 mg) vieną kartą per parą.

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti tol, kol neprogresuoja liga arba nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus Aumseqa dozę, ją reikia suvartoti tą pačią dieną, kai tik pacientas prisimena. Tačiau jei iki numatyto kitos dozės vartojimo laiko liko 12 valandų ar mažiau, pamirštą dozę reikia praleisti. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės vienu metu norint kompensuoti praleistą dozę.

QTc intervalo pailgėjimas

Prieš pradėdant gydymą, bent vieną kartą per pirmąsias 3 gydymo savaites ir paskui periodiškai pagal kliniškes indikacijas reikia atlikti elektrokardiogramą (EKG). Nustačius QTc intervalo anomaliją, reikia nedelsiant imtis jas spręsti (žr. 1 lentelę ir 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Pacientams, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir būklių, galinčių paveikti kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją (KSIF), būtina stebėti širdies funkciją, bent jau įvertinant KSIF prieš pradėdant gydymą Aumseqa ir gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Skyrimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Jei nėra galimybės išvengti šio vaistinio preparato vartojimo kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, itrakonazolu ar lopinaviru), Aumseqa dozę reikia sumažinti nuo 110 mg iki 55 mg (žr. 4.5 skyrių).

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui, gali reikėti laikinai sustabdyti gydymą juo ir (arba) sumažinti dozę arba visai nutraukti gydymą.

Jei reikalingas dozės sumažinimas, tuomet ją reikia sumažinti nuo 110 mg (2 tablečių) iki 55 mg (1 tabletės) vieną kartą per parą.

Dozės keitimo rekomendacijos nepageidaujamų reakcijų atveju pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojami Aumseqa dozės pakeitimai pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Dozės keitimas
Intersticinė plaučių liga	Bet kurio laipsnio	Visai nutraukite gydymą Aumseqa.
QTc intervalo pailgėjimas	QTc intervalo pailgėjimas nuo >480 ms iki ≤500 ms (2 laipsnis)	Laikina sustabdykite gydymą Aumseqa iki 2 savaičių. Jei QTc intervalas negrįžta iki ≤480 ms, visai nutraukite gydymą Aumseqa. Jei QTc intervalas vėl tampa ≤480 ms arba iki 30 ms ilgesnis nei gydymo pradžioje, toliau gydykite 110 mg doze. Jei grįžta iki ≤480 ms, 2 savaites stebėkite EKG bent vieną kartą per savaitę. Stebėkite ir papildykite elektrolitų kiekį pagal kliniškes indikacijas. Peržiūrėkite ir pakoreguokite kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie, kaip nustatyta, pasižymi QTc intervalą ilginančiu poveikiu (žr. 4.5 skyrių).
	QTc intervalo pailgėjimas iki >500 ms arba >60 ms	Laikina sustabdykite gydymą Aumseqa iki 2 savaičių.

	ilgesnis nei gydymo pradžioje (3 laipsnis)	Jei QTc intervalas negrįžta iki ≤ 480 ms arba iki 30 ms ilgesnio nei gydymo pradžioje, visai nutraukite gydymą Aumseqa. Jei QTc intervalas vėl tampa ≤ 480 ms: • jei tai nutiko pirmą kartą, toliau gydykite 110 mg doze; • jei tai nutiko antrą kartą arba nutiko pirmą kartą pacientams, kurie turi rizikos veiksnių, toliau gydykite 55 mg doze (žr. 4.4 skyrių). Jei vartojant sumažintą dozę (55 mg) simptomai ir (arba) požymiai bet kada pasikartoja, visai nutraukite gydymą Aumseqa. Jei QTc intervalas grįžta iki ≤ 480 ms, 2 savaites stebėkite EKG bent vieną kartą per savaitę. Stebėkite ir papildykite elektrolitų kiekį pagal klinikinės indikacijas. Peržiūrėkite ir pakoreguokite kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie, kaip nustatyta, pasižymi QTc intervalą ilginančiu poveikiu (žr. 4.5 skyrių).
	Pailgėjimas, siejamas su <i>torsades de pointes</i> , polimorfine skilveline tachikardija ar kitų sunkių aritmijų požymiais ir (arba) simptomais	Visai nutraukite gydymą Aumseqa.
Širdies nepakankamumas	Besimptomis absoliutus KSIF sumažėjimas $>10\%$ nuo gydymo pradžios arba iki mažiau nei 50%	Laikina sustabdykite gydymą Aumseqa iki 2 savaitių. Jei KSIF grįžta į gydymo pradžioje buvusį lygį arba padidėja iki $\geq 50\%$: • jei tai nutiko pirmą kartą, toliau gydykite 110 mg doze; • jei tai nutiko antrą kartą, toliau gydykite 55 mg doze. Jei vartojant sumažintą dozę (55 mg) simptomai ir (arba) požymiai bet kada pasikartoja, visai nutraukite gydymą Aumseqa.
	Simptominis stazinis širdies nepakankamumas	Visai nutraukite gydymą Aumseqa.
Padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje ir (arba) rabdomiolizė	3 laipsnio su raumenų simptomais (pvz., raumenų jautrumas, raumenų trūkčiojimas arba mialgija)	Laikina sustabdykite gydymą Aumseqa iki 2 savaitių. Jei raumenų simptomai išnyksta, o KFK aktyvumo kraujyje padidėjimas yra 3 laipsnio arba mažesnis:

		• jei tai nutiko pirmą kartą, toliau gydykite 110 mg doze; • jei tai nutiko antrą kartą, toliau gydykite 55 mg doze. Jei vartojant sumažintą dozę (55 mg) simptomai ir (arba) požymiai bet kada pasikartoja, visai nutraukite gydymą Aumseqa. Jei raumenų simptomai neišnyksta, o KFK aktyvumo padidėjimas nesumažėja iki 2 ar mažesnio laipsnio, visai nutraukite gydymą Aumseqa.
	4 laipsnio su raumenų simptomais (pvz., raumenų jautrumas, raumenų trūkčiojimas arba mialgija) arba be jų	Laikinais sustabdykite gydymą Aumseqa iki 2 savaitių. Jei raumenų simptomai išnyksta, o KFK aktyvumo kraujyje padidėjimas yra 3 laipsnio arba mažesnis ir tai nutiko pirmą kartą, toliau gydykite 55 mg doze. Jei vartojant šią dozę simptomai ir (arba) požymiai bet kada pasikartoja, visai nutraukite gydymą Aumseqa. Jei raumenų simptomai neišnyksta, o KFK aktyvumo padidėjimas išlieka 3 ar didesnio laipsnio, visai nutraukite gydymą Aumseqa.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	≥3 laipsnio	Laikinais sustabdykite gydymą Aumseqa iki 2 savaitių. Jei nepageidaujama reakcija sumažėja iki 2 ar mažesnio laipsnio: • jei tai nutiko pirmą kartą, toliau gydykite 110 mg doze; • jei tai nutiko antrą kartą, toliau gydykite 55 mg doze. Jei vartojant sumažintą dozę (55 mg) simptomai ir (arba) požymiai bet kada pasikartoja, visai nutraukite gydymą Aumseqa. Jei nepageidaujama reakcija nesumažėja iki 2 ar mažesnio laipsnio, visai nutraukite gydymą Aumseqa.

Laipsnis = sunkumo laipsnis pagal JAV nacionalinio vėžio instituto (*angl. National Cancer Institute, NCI*) bendruosius terminologijos kriterijus, taikomus nepageidaujamiems reiškiniams (*angl. „Common Terminology Criteria for Adverse Events“, CTCAE*); KFK = kreatinfosfokinazė; EKG = elektrokardiograma; KSIF = kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; QTc = koreguotas QT intervalas

Ypatingos populiacijos

Dėl paciento amžiaus, kūno svorio, lyties, etninės grupės ir to, ar jis (ji) rūko, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems asmenims dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas (A klasė pagal Child-Pugh skalę), vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh skalę) arba sunkus (C klasė pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir populiacijos farmakokinetinės (FK) analizės rezultatais, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Aumolertinibo poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [KrK] <30 ml/min.) arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, neištirtas. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, Aumseą reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Aumseą saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti per burną.

Abi 55 mg tabletes reikia užsigeriant vandeniu nuryti visas, jų nekramtant ir netrinant.

Aumseą kasdien reikia vartoti daugmaž panašiu metu. Jį galima vartoti tiek kartu su maistu, tiek nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Igimtas ilgo QT intervalo sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Artimiems giminaičiams pasireiškusi staigi kardialinė mirtis arba polimorfinė skilvelinė tachikardija (žr. 4.4 skyrių).

QT / QTc intervalas >500 ms, neatsižvelgiant į korekcijos metodą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

EAFR mutacijų įvertinimas

Svarstant, ar naudoti Aumseą gydant pacientus, sergančius lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV, būtina nustatyti, ar yra EAFR mutacijų. Reikia atlikti patvirtintą EAFR mutacijų tyrimą, naudojant iš audinių mėginio išgautą naviko DNR arba iš plazmos mėginio gautą laisvai cirkuliuojančią naviko DNR (lcDNR).

Jei iš audinių arba plazmos gautų mėginių EAFR mutacijų tyrimo rezultatas teigiamas, tai rodo, kad pacientą galima gydyti Aumseą. Tačiau jei atliekamas iš plazmos gautos lcDNR tyrimas ir jo rezultatas neigiamas, patartina, jei įmanoma, paskui atlikti kitą tyrimą, naudojant iš naviko audinių gautą mėginį, nes plazmos mėginio tyrimo rezultatas gali būti klaidingai neigiamas. Reikia naudoti tik tokius tyrimus, kurių geba nustatyti EAFR mutacijas yra įrodyta.

QTc intervalo pailgėjimas

Kai kuriems Aumseą gydomiems tiriamiesiems pasireiškė QTc intervalo pailgėjimas (žr. 4.8 skyrių). Atliekant Aumseą klinikinius tyrimus, buvo pranešta apie vieną staigios kardialinės mirties atvejį.

Tiriamieji, sergantys kliniškai reikšmingomis širdies ritmo ir laidumo anomalijomis, išmatuotomis atlikus ramybės EKG, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti.

Pacientus reikia informuoti apie QT intervalo pailgėjimo riziką, požymius ir simptomus (palpitacijas, galvos svaigimą, sinkopę ar net širdies sustojimą) ir patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei jie pasireikštų.

Prieš pradedant gydymą, bent vieną kartą per pirmąsias 3 gydymo savaites ir paskui periodiškai pagal kliniškai indikacijas reikia atlikti EKG. Prieš pradedant gydymą pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT (QTc) turėtų būti trumpesnis nei 480 ms, o jei nustatomas nuo normos nukrypęs QT intervalas, specialistai turi kruopščiai iš naujo įvertinti naudą ir riziką, kurios kyla pradėjus gydymą Aumseqa (žr. 4.3 skyrių). Jei pailgėjęs QTc intervalas yra nuo 480 ms iki 500 ms, gydymas Aumseqa turi būti pradėdamas tik išimties tvarka ir pacientas turi būti visą laiką atidžiai stebimas.

Pacientams, kuriems patvirtinama, kad QTc intervalas pailgėjo iki >480 ms, rekomenduojama nutraukti gydymą ir koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių). Jei pacientams, kurių QTc intervalas pailgėjęs, pasireiškia sunkios aritmijos simptomai ar požymiai, įskaitant, bet tuo neapsiribojant, *torsades de pointes* ir skilvelinę tachikardiją, reikia visai nutraukti gydymą Aumseqa ir nedelsiant pradėti standartinį gydymą (angl. „standard of care“, SoC).

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie, kaip nustatyta, ilgina QTc intervalą, gali padidėti QTc intervalo pailgėjimo rizika, todėl gydymo Aumseqa metu to reikia vengti, jei tik įmanoma. Jei nėra galimybės taikyti tinkamo alternatyvaus gydymo, pacientus reikia atsargiai gydyti ir kruopščiai stebėti, ar neilgėja QTc intervalas (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kurių elektrolitų koncentracijos neatitinka normų arba kurie vartoja vaistinius preparatus, kurie, kaip nustatyta, ilgina QTc intervalą (žr. 4.5 skyrių), reikia reguliariai atlikti elektrokardiogramą (EKG) ir stebėti elektrolitų koncentracijas. Pasireiškus sunkiam vėmimui ir (arba) viduriavimui, būtina patikrinti, ar nėra elektrolitų koncentracijų serume nukrypimų, ypač hipokalemijos ir (arba) hipomagnemijos (žr. 4.2 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Tiriamiesiems, gydytiems Aumseqa, nedažnai pasireiškė širdies nepakankamumas, įskaitant gyvybei pavojingus ar mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti tik tie tiriamieji, kurių KSIF buvo >40 %.

Pacientams, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ir būklių, galinčių paveikti KSIF, būtina stebėti širdies funkciją, bent jau įvertinant KSIF prieš pradedant gydymą Aumseqa ir gydymo metu pagal kliniškai indikacijas. Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto simptominis stazinis širdies nepakankamumas, reikia apsvarstyti galimybę stebėti širdies funkciją, įskaitant KSIF vertinimą, o gydymą Aumseqa reikia visai nutraukti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrių).

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Kai kuriems Aumseqa gydomiems tiriamiesiems buvo nustatyta IPL (žr. 4.8 skyrių). IPL gali būti mirtina arba pavojinga gyvybei. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti tiriamieji, kurie yra sirgę IPL, vaistinių preparatų sukelta IPL ar spinduliniu pneumonitu, kurį reikėjo gydyti steroidais, ar kuriems pasireiškė bet kokių kliniškai aktyvios IPL požymių. Gydymo Aumseqa metu pacientus, kuriems pasireiškia ūminių plaučių simptomų (pvz., dusulio, kosulio ar karščiavimo) epizodai ir (arba) pablogėjimas be aiškos priežasties, reikia ištirti, ar neprasidėjo IPL. Kol tikrinami šie simptomai, gydymą reikia laikinai sustabdyti. Jei patvirtinama IPL, reikia visai nutraukti Aumseqa vartojimą ir pradėti tinkamą IPL gydymą.

Venų tromboembolijos reiškiniai

Buvo pranešta apie kai kuriems Aumseqa gydytiems tiriamiesiems, įskaitant vaistinius preparatus nuo trombo susidarymo vartojusius tiriamuosius, pasireiškusius tromboembolijos reiškinius, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir galvos smegenų infarktą (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia arba įtariama, kad galėjo pasireikšti, klinikiniai tromboembolijos reiškiniai požymiai ir simptomai, reikia nedelsiant ištirti pacientus ir pradėti tinkamą gydymą. Gydymą Aumseqa reikia pristabdyti ir tęsti tik tada, kai paciento būklė stabilizuojama.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje ir rabdomiolizės rizika

Atliekant klinikinius rekomenduojamos dozės tyrimus, buvo padidėjusio KFK aktyvumo kraujyje atvejų (žr. 4.8 skyrių). Nors padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje dažniausiai buvo besimptomis ir dėl to gydymo nereikėjo nutraukti, stebėta ir 3 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo su raumenų simptomais bei 4 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo su raumenų simptomais ar be jų atvejų, rodančių rabdomiolizę.

KFK aktyvumas kraujyje turi būti tikrinamas prieš pradedant gydymą Aumseqa ir periodiškai gydymo metu pagal klinikines indikacijas.

Pacientams reikia pasakyti, kad praneštų apie bet koki nepaaiškinamą raumenų skausmą, jautrumą arba silpnumą, jei sunku pajudinti rankas ar kojas, jei šlapimas tampa tamsios arbatos spalvos arba jei ima mažiau šlapintis.

Reikia vengti skirti Aumseqa kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais padidinti KFK aktyvumą kraujyje, bei su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, nes gali išaugti KFK aktyvumo kraujyje padidėjimo ir (arba) raumenų simptomų rizika (žr. 4.5 skyrių).

Jei pasireiškia rabdomiolizė, reikia sustabdyti Aumseqa vartojimą ir pagal klinikines indikacijas pradėti rabdomiolizės gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Skirimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Reikia vengti skirti Aumseqa kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A4 inhibitoriais. Jei nėra galimybės išvengti šio vaistinio preparato vartojimo kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, itraconazolu ar lopinaviru), Aumseqa dozę reikia sumažinti nuo 110 mg iki 55 mg (žr. 4.5 skyrių).

Įprastinė stebėseną

Inkstų funkcija

Padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje (žr. ankstesnį poskyrį) gali būti siejamas su ūminiu inkstų funkcijos sutrikimu. Prieš pradedant gydyti Aumseqa ir periodiškai gydymo metu pagal klinikines indikacijas reikia stebėti inkstų funkciją.

Kepenų funkcija

Gydant aumolertinibu buvo nustatyta nenormalių kepenų funkcijos tyrimų rezultatų (įskaitant padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartaminotransferazės (AST) aktyvumą ir kraujo bilirubino koncentracijos), įskaitant retus pranešimus apie vaistinių preparatų sukeltą kepenų pažeidimą (VSKP). Prieš pradedant gydyti Aumseqa ir periodiškai gydymo metu pagal klinikines indikacijas reikia stebėti kepenų funkciją. Stebėsenos dažnis gali būti koreguojamas atsižvelgiant į kepenų funkcijos sutrikimo ar simptomų sunkumą.

Laktozė

Aumsega sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, galinčios padidinti aumolertinibo koncentraciją plazmoje

Skyrimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Aumolertinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A4 fermentai. Atliekant vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimą, aumolertinibo skyrus kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (itrakonazolu) aumolertinibo ekspozicija reikšmingai padidėjo (plotas po koncentracijos plazmoje pagal laiką kreive (AUC) padidėjo 3,7 karto). Reikia vengti skirti Aumsega kartu su vidutinio stiprumo (pvz., verapamiliu, flukonazolu) ar stipriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, itrakonazolu ar lopinaviru) CYP3A4 inhibitoriais. Jei nėra galimybės išvengti šio vaistinio preparato vartojimo kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, Aumsega dozę reikia sumažinti nuo 110 mg iki 55 mg (žr. 4.2 skyrių).

Skyrimas kartu su KVAB ir P-gp inhibitoriais

Remiantis *in vitro* duomenimis, aumolertinibas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas. Reikia vengti skirti aumolertinibo kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių transportinių baltymų inhibitoriai, nes dėl to gali padidėti aumolertinibo koncentracija plazmoje. Jei nėra galimybės išvengti jo skyrimo kartu su minėtais inhibitoriais, rekomenduojama kliniškai stebėti pacientą.

Veikliosios medžiagos, galinčios sumažinti aumolertinibo koncentraciją plazmoje

Skyrimas kartu su CYP3A4 induktoriais

Atliekant vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimą, aumolertinibo skyrus kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi (rifampicinu) aumolertinibo ekspozicija sumažėjo (AUC sumažėjo apie 90 %). Skirti Aumsega kartu su vidutinio stiprumo (pvz., bozentanu, efavirenu) ar stipriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoino natrio druska, jonažole) CYP3A4 induktoriais nerekomenduojama.

Aumolertinibo galimybės paveikti kitų vaistinių preparatų ekspozicija

CYP3A substratai

Atliekant klinikinį tyrimą, aumolertinibas maždaug 27 % sumažino midazolamo (jautraus CYP3A substrato) ekspoziciją. Todėl aumolertinibas laikomas silpnu CYP3A induktoriumi ir gali mažinti vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai, koncentraciją. Reikia vengti jo skirti kartu su jautriais CYP3A substratais, kurių veiksmingumas gali išnykti dėl nedidelių ekspozicijos pokyčių (pvz., su kai kuriomis hormoninėmis kontracepcijos priemonėmis, tam tikrais vaistiniais preparatais nuo onkologinių ligų ar infekcijų), arba su CYP3A substratais, kuriems būdingas siauru terapinis indeksas (pvz., takrolimuzu, ciklosporinu, sirolimuzu, fentaniliu). Jei nėra galimybės išvengti šių vaistinių preparatų vartojimo kartu, reikia stebėti klinikinį atsaką ir apsvarstyti, ar nereikėtų pakoreguoti CYP3A substrato dozės, atsižvelgiant į su jo išrašymu susijusią informaciją.

Sąveika su vaistinių preparatų nešikliais

Remiantis *in vitro* tyrimais, aumolertinibas yra P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius. Atliekant klinikinį vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimą, aumolertinibas atitinkamai 86 % ir 67 % padidino feksofenadino (jautraus P-gp substrato) vidutinę maksimalią pusiausvyrinę koncentraciją (C_{max}) ir AUC. Skirti Aumsega kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs P-gp substratai, pasižymintys

siauru terapiniu langu (pvz., digoksinas, dabigatranas, kolchicinas), reikia atsargiai, o Aumseą gydymus pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia pakitusio toleravimo požymių dėl padidėjusios kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos.

Remiantis *in vitro* tyrimu, aumolertinibas yra daugelio vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo baltymo (MATE)1 ir organinių katijonų nešiklio (OCT)1 inhibitorius. Klinikinių tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjama sąveika su MATE1 ir OCT1 substratais, neatlikta, todėl nežinoma, koks yra galimas Aumseą poveikis *in vivo* dėl tuo pat metu vykstančio MATE1 arba OCT1 slopinimo. Skirti aumolertinibą kartu su jautriais MATE1 arba OCT1 substratais, pasižyminčiais siauru terapiniu indeksu, reikia atsargiai.

Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, aumolertinibas yra KVAB inhibitorius. Klinikinių tyrimų, skirtų sąveikai su KVAB tirti, neatlikta. Todėl reikia vengti skirti aumolertinibo kartu su jautriais KVAB substratais. Jei nėra galimybės išvengti šių vaistinių preparatų vartojimo kartu, rekomenduojama atidžiai kliniškai stebėti, ar nepadidėjo ekspozicija ir ar nepasireiškia KVAB substrato sukeltų nepageidaujamų reiškinių.

Skrandžio rūgštingumą mažinančių veikliųjų medžiagų poveikis aumolertinibui

Vartojant skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistinius preparatus, tokius kaip famotidinas ar omeprazolas, kliniškai reikšmingų aumolertinibo ekspozicijos pokyčių nenumatoma. Aumseą galima skirti kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais nekoreguojant dozės.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti Aumseą vartojimo metu stengtis nepastoti. Gydyimo Aumseą metu ir 4 savaites po gydymo pabaigos pacientės turi naudoti itin veiksmingą kontracepcijos metodą. Aumseą gali sumažinti hormoninių kontracepcijos priemonių veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Patarkite pacientėms vengti vartoti šį vaistinį preparatą kartu su kombinuotosios hormoninės kontracepcijos priemonėmis (pvz., tabletėmis, pleistru, spirale). Hormonines kontracepcijos priemones naudojančioms pacientėms reikia patarti gydymo Aumseą metu ir 4 savaites po jo vartojimo pabaigos naudoti kitokį kontracepcijos būdą (pvz., nehormoninę gimdos spiralę) arba papildomą nehormoninę kontracepcijos priemonę (pvz., prezervatyvus).

Nėštumas

Duomenų apie aumolertinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Dėl veikimo mechanizmo visi į EAFR nutaikyti vaistiniai preparatai gali pakenkti vaisiui. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir ikiklinikinius duomenis, Aumseą nėštumo metu neturi būti vartojamas.

Žindymas

Nežinoma, ar aumolertinibo ar metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydyimo Aumseą metu ir 4 savaites po gydymo juo pabaigos žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Atlikus tyrimus su gyvūnais, patelėms stebėtas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenų apie aumolertinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Aumsega gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pranešta, kad pavartojus Aumsega kai kuriems pacientams pasireiškė nuovargis ir svaigulys. Šiuos simptomus patiriantiems pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tiriamuosius gydant Aumsega, dažniausiai buvo pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas (40,4 %), hiponatremija (37,2 %), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas (33 %), padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje (31,7 %), sumažėjęs leukocitų (WBC) skaičius (30,6 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (29,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (23,3 %) ir išbėrimas (22,8 %). ≥ 3 laipsnio nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta dažniausiai, buvo padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje (7,5 %).

Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo venų tromboembolija (4,2 %), apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijos (2,8 %) ir šlapimo takų infekcija (1,1 %).

Gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo nutraukti 2,2 % tiriamųjų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą, buvo IPL, kuri pasireiškė 0,4 % tiriamųjų.

Laikinais sustabdyti gydymą ir sumažinti dozę dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo atitinkamai 12,1 % ir 3,1 % tiriamųjų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo laikinai sustabdyti gydymą arba sumažinti dozę, buvo padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje (pasireiškęs atitinkamai 6,1 % ir 2,0 % tiriamųjų), o dėl padidėjusio ALT aktyvumo gydymą laikinai sustabdyti reikėjo 1,8 % tiriamųjų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje aprašyti duomenys taikomi Aumsega vartojusiems tiriamiesiems, sirgusiems NSLPV su EAFR mutacija. 545 tiriamieji vartojo rekomenduojamą 110 mg Aumsega dozę vieną kartą per parą atliekant du daugiacentrius pagrindžiamuosius tyrimus: vieną III fazės pirmo pasirinkimo gydymo tyrimą (HS-10296-03-01, AENEAS) ir vieną I–II fazės tyrimą su tiriamaisiais, kurie jau buvo gydyti anksčiau (HS-10296-12-01, APOLLO) (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, išvardintos 2 lentelėje pagal organų sistemų klases, MedDRA terminus ir dažnį, pirmiausia nurodant dažniausiai pasireiškusias reakcijas.

Toliau naudojami taip apibrėžti dažnį nurodantys terminai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Aumsega gydytiems tiriamiesiems pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta

Organų sistemų klasė	MedDRA pirmenybinis terminas	Nepageidaujamos reakcijos	
		Visų laipsnių reakcijų dažnis	≥3 laipsnio reakcijų dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a	Labai dažnas	Nedažnas
	Šlapimo takų infekcijos ^b	Labai dažnas	Nedažnas
	Apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcija ^c	Dažnas	Dažnas
	Konjunktyvitas ^d	Dažnas	-
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Labai dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Dažnas	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiponatremija ^{*e}	Labai dažnas	Dažnas
	Hipokalemija ^{*f}	Labai dažnas	Dažnas
	Pablogėjęs apetitas	Dažnas	Nedažnas
	Hiperurikemija	Dažnas	-
Akių sutrikimai	Akių sausumas ^g	Dažnas	-
	Neryškus matymas ^h	Dažnas	-
	Akių diskomfortas ⁱ	Nedažnas	-
	Akių hiperemija ^j	Nedažnas	-
	Neįprasti akių pojūčiai ^k	Nedažnas	-
	Ragenos pakitimai ^l	Nedažnas	-
	Akių vokų edema ^m	Nedažnas	-
Širdies sutrikimai	Širdies nepakankamumas ⁿ	Nedažnas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^o	Dažnas	Dažnas
	Venų tromboembolija ^p	Dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys ^q	Labai dažnas	-
	Intersticinė plaučių liga ^r	Dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas	Nedažnas
	Burnos išopėjimas ^s	Labai dažnas	-
	Vėmimas	Labai dažnas	Nedažnas
	Pykinimas	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^t	Labai dažnas	Nedažnas
	Niežėjimas	Labai dažnas	-
	Paronichija	Dažnas	-
	Odos sausumas	Dažnas	-
	Dermatitas ^u	Dažnas	-
	Eritema ^v	Nedažnas	-
	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	Nedažnas	-
	Folikulitas	Nedažnas	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje	Labai dažnas	Dažnas
	Rabdomiolizė	Dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė	MedDRA pirmenybinis terminas	Nepageidaujamos reakcijos	
		Visų laipsnių reakcijų dažnis	≥3 laipsnio reakcijų dažnis
audinio sutrikimai	Galūnių skausmas	Dažnas	Nedažnas
	Mialgija	Dažnas	-
	Raumenų silpnumas	Dažnas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas*	Labai dažnas	Nedažnas
	Proteinurija	Dažnas	Nedažnas
Tyrimai	Padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas*	Labai dažnas	Dažnas
	Sumažėjęs leukocitų (WBC) skaičius* ^w	Labai dažnas	Dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas*	Labai dažnas	Dažnas
	Sumažėjęs trombocitų skaičius* ^x	Labai dažnas	Dažnas
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas* ^y	Labai dažnas	Nedažnas
	QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje	Dažnas	Nedažnas
	Laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažnas	-
	Padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas	Dažnas	Nedažnas
	Sumažėjęs limfocitų skaičius	Dažnas	Dažnas

Bendrieji terminologijos kriterijai, taikomi nepageidaujamiems reiškiniams (*angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 4.03 versija.

Nepageidaujamų reakcijų sunkumas buvo vertinamas pagal CTCAE, kuriame jis apibrėžiamas taip: 1 laipsnio = lengva, 2 laipsnio = vidutinio sunkumo, 3 laipsnio = sunki, 4 laipsnio = pavojinga gyvybei ir 5 laipsnio = mirtina.

^a Įeina: ūminis sinusitas, laringofaringitas, nazofaringitas, faringitas, rinitas, sinusitas, tonzilitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

^b Įeina: cistitas, ūminis pielonefritas, uretritas ir šlapimo takų infekcija.

^c Įeina: atipinis plaučių uždegimas, bronchitas, plaučių uždegimas ir pūlingi skrepliai.

^d Įeina: konjunktyvitas ir alerginis konjunktyvitas.

^e Įeina: sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, hiponatremija*.

^f Įeina: sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, hipokalemija*.

^g Įeina: akių sausumas ir kseroftalmija.

^h Įeina: regos sutrikimas ir neryškus regėjimas.

ⁱ Įeina: akių skausmas ir akių diskomfortas.

^j Įeina: akių hiperemija, subkonjunktyvinis kraujavimas ir akies kraujosruva.

^k Įeina: neįprasti akių pojūčiai ir svetimkūnio pojūtis akyse.

^l Įeina: ragenos eksfoliacija ir ragenos drumstis.

^m Įeina: akių vokų edema ir akių vokų patinimas.

ⁿ Įeina: širdies nepakankamumas, lėtinis širdies nepakankamumas, sumažėjusi išstūmimo frakcija ir plaučių edema.

^o Įeina: padidėjęs kraujospūdis, hipertenzija.

^p Įeina: giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, galūnės venų trombozė, galvos smegenų infarktas ir galvos smegenų trombozė.

^q Įeina: kosulys, šlapias kosulys ir viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas.

^r Įeina: bronchiolitas, intersticinė plaučių liga ir pneumonitas.

^s Įeina: aftinės opos, burnos džiūvimas, glosodinija, burnos išopėjimas, skausmas burnos srityje, stomatitas ir liežuvio išopėjimas.

^t Įeina: medikamentinis išbėrimas, papulės, makulės, išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežintis odos išbėrimas, pustulinis išbėrimas ir dilgėlinė.

^u Įeina: dermatitas ir į aknę panašus dermatitas.

^v Įeina: eritema ir mazginė eritema.

^w Įeina: neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius ir sumažėjęs leukocitų skaičius*.

^x Įeina: sumažėjęs trombocitų skaičius* ir trombocitopenija.

^y Įeina: padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ir hiperbilirubinemija.

* Rodo laboratorinių tyrimų rezultatų, o ne nepageidaujamų reiškinių dažnį

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie IPL pranešta 16 tiriamųjų (2,9 %), gydytų 110 mg Aumsega doze. Pranešta apie vieną mirtimi pasibaigusį IPL atvejį. Laiko iki IPL pasireiškimo pradžios mediana buvo 124 dienos (diapazonas: 2–932 dienos). Laiko iki IPL išnykimo mediana buvo 41 diena (diapazonas: 14–702 dienos). Konkretias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Širdies nepakankamumas

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie širdies nepakankamumą pranešta 4 tiriamiesiems (0,7 %). Dviem (0,4 %) atvejais pranešta apie ≥ 3 laipsnio širdies nepakankamumą. Laiko iki bet kurio laipsnio širdies nepakankamumo pradžios mediana buvo 249 dienos (diapazonas: 84–381 diena), o laiko iki jo išnykimo mediana – 35 dienos (diapazonas: 22–160 dienų). Vienas tiriamasis, kuriam pasireiškė širdies nepakankamumas, mirė nuo plaučių edemos ir kraujavimo iš viršutinės virškinamojo trakto dalies. Keturiems (0,7 %) tiriamiesiems KSIF sumažėjo ≥ 10 % iki absoliučios vertės, lygios < 50 %. Devyniolikai (3,5 %) tiriamųjų KSIF sumažėjo ≥ 15 %, bet jų absoliuti KSIF išliko ≥ 50 %. Konkretias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

QTc intervalo pailgėjimas

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie QT intervalo pailgėjimą pranešta 51 tiriamajam (9,4 %), gydytam 110 mg Aumsega doze. 4 (0,7 %) tiriamųjų atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Laiko iki bet kurio laipsnio QT intervalo pailgėjimo pradžios mediana buvo 22 dienos (diapazonas: 1–839 dienos), o laiko iki jo išnykimo mediana – 100 dienų (diapazonas: 1–1068 dienos). Simptominių reiškinių pasireiškė septyniems (1,3 %) tiriamiesiems, iš kurių keturiems (0,7 %) reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio. Pranešta apie šiuos simptominius reiškinius: širdies sustojimas, širdies ir kvėpavimo sustojimas, staigi kardialinė mirtis, sinkopė (n = 2) ir skilvelinė aritmija (n = 2). Laiko iki sinkopės ir skilvelinės aritmijos pradžios mediana buvo atitinkamai 204 ir 252 dienos. Du tiriamieji, kurių QT intervalas buvo pailgėjęs, mirė: 1 ištiko staigi kardialinė mirtis ir 1 pasireiškė širdies ir kvėpavimo sustojimas. 5 tiriamųjų (0,9 %) didžiausias absoliutus QTcF intervalas buvo > 500 ms, o 23 tiriamiesiems (4,2 %) didžiausias pasireiškęs QTcF pokytis nuo gydymo pradžios buvo > 60 ms. Konkretias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Viduriavimas

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie viduriavimą pranešta 72 tiriamiesiems (13,2 %), gydytiems 110 mg Aumsega doze. 4 (0,7 %) tiriamųjų atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Laiko iki bet kurio laipsnio viduriavimo pradžios mediana buvo 27 dienos (diapazonas: 1–1046 dienos), o laiko iki jo išnykimo mediana – 13 dienų (diapazonas: 1–846 dienos). Trims tiriamiesiems (0,6 %) viduriavimas pasireiškė kaip sunki nepageidaujama reakcija (SNR). 1 tiriamasis pranešė apie kalio pusiausvyros sutrikimą. Šeši tiriamieji pranešė apie 3 laipsnio hipokalemiją. Konkretias rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje ir raudomiolizė

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie padidėjusį KFK aktyvumą kraujyje pranešta 173 tiriamiesiems (31,7 %), gydytiems 110 mg Aumsega doze. 41 (7,5 %) tiriamojo atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Laiko iki bet kurio laipsnio KFK aktyvumo kraujyje padidėjimo pradžios mediana buvo 64 dienos (diapazonas: 1–926 dienos), o laiko iki jo grįžimo į normą mediana – 215 dienų (4–1156 dienos). Dėl padidėjusio KFK aktyvumo kraujyje tyrimą teko nutraukti 1 tiriamajam (0,2 %). Padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje buvo laikomas raudomiolize tada, kai jis buvo 3 laipsnio ir kartu pasireiškė su raumenimis susijusių simptomų arba 4 laipsnio ir kartu pasireiškė arba nepasireiškė su raumenimis susijusių simptomų. Buvo laikoma, kad iš viso raudomiolizė pasireiškė 14 tiriamųjų (2,6 %), gydytų 110 mg Aumsega doze. Konkretias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie kepenų funkcijos sutrikimą pranešta 204 tiriamiesiems (37,4 %), gydytiems 110 mg Aumseą doze. 20 (3,7 %) tiriamųjų atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Laiko iki bet kurio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimo pradžios mediana buvo 44 dienos (diapazonas: 1–841 diena), o laiko iki jo išnykimo mediana – 62 dienos (2–1036 dienos). Apie AST ir ALT aktyvumo padidėjimą pranešta atitinkamai 118 (21,7 %) ir 110 (20,2 %) tiriamųjų atveju. Trylikai tiriamųjų (2,4 %) pasireiškė ≥ 3 laipsnio AST aktyvumo padidėjimas, o 5 tiriamiesiems (0,9 %) – ≥ 3 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas. Vienas tiriamasis (0,2 %) pranešė apie ≥ 3 laipsnio vaistinių preparatų sukeltą kepenų pažeidimą; laikas iki jo pasireiškimo pradžios buvo 8 dienos, o laikas iki jo išnykimo – 6 dienos. Konkrečias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Venų tromboembolija (VTE)

Atliekant klinikinius tyrimus (N = 545), apie VTE (įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir galūnių venų trombozę) pranešta 39 tiriamiesiems (7,2 %), gydytiems 110 mg Aumseą doze. 17 (3,1 %) tiriamųjų atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Laiko iki bet kurio laipsnio VTE pradžios mediana buvo 229 dienos (diapazonas: 8–1087 dienos), o laiko iki jos išnykimo mediana – 142 dienos (7–830 dienų). Apie plaučių emboliją pranešė 21 tiriamasis (3,9 %), o 15 tiriamųjų (2,8 %) atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Apie galūnių venų trombozę pranešė 16 tiriamųjų (2,9 %), o 2 tiriamųjų (0,4 %) atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Apie giliųjų venų trombozę pranešė 9 tiriamieji (1,7 %), o 1 tiriamoji (0,2 %) atveju šis reiškinys buvo ≥ 3 laipsnio. Be to, 4 (0,7 %) tiriamųjų ir 1 (0,2 %) tiriamoji atveju pranešta, atitinkamai, apie galvos smegenų infarktą ir galvos smegenų trombozę, o 3 (0,6 %) tiriamųjų atveju šie reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio. Konkrečias rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie žmonių patirtą atsitiktinį Aumseą perdozavimą turima nedaug. Didžiausia tirta dozė buvo 260 mg vieną kartą per parą. Galimas Aumseą toksinis poveikis vartojant 260 mg ir didesnę dozę nežinomas. Pagrindinės nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant 260 mg dozę, buvo pykinimas ir anemija.

Specifinio gydymo perdozavus Aumseą nėra. Perdozavus ar įtarus perdozavimą reikia atidžiai stebėti pacientą, sustabdyti gydymą Aumseą ir pradėti simptominių gydymą pagal klinikines indikacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01EB11.

Veikimo mechanizmas

Aumolertinibas yra negrįžtamo veikimo mažos molekulės EAFR tirozinkinazės inhibitorius (TKI), slopinantis EAFR TKI jautrinančias mutacijas (atitinkamai, deleciją EAFR 19 egzone [„Ex19Del“] bei EAFR L858R) ir EAFR TKI atsparumo mutaciją (EAFR T790M). Pagrindinis veikslusis aumolertinibo metabolitas, HAS-719, pasižymi panašiu į aumolertinibą veikimo pobūdžiu.

Farmakodinaminis poveikis

Proliferaciją stabdantis poveikis

Atliekant *in vitro* tyrimus, aumolertinibas stipriai slopino vėžinių ląstelių linijų su EAFR T790M mutacija proliferaciją, įskaitant NCI-H1975 (T790M / L858R) ir PC9-GR (T790M / „Del19“), kai IC50 buvo, atitinkamai, 3,3 nM ir 2,7 nM. Aumolertinibas taip pat stipriai slopino vėžinių ląstelių linijų su EAFR aktyvinančia mutacija proliferaciją, įskaitant HCC827 (EAFR „Del19“) ir PC9 (EAFR „Del19“), kai IC50 buvo, atitinkamai, 3,3 nM ir 4,1 nM. Tačiau laukinio EAFR tipo vėžinių ląstelių linijos A431 proliferaciją aumolertinibas slopino silpnai – IC50 buvo 596,6 nM.

Atliekant *in vivo* tyrimus su pelėmis, aumolertinibas mažino naviko dydį ksenotransplantato modeliuose su EAFR T790M / L858R ir EAFR aktyvinančia mutacija. Iš kitos pusės, tiriant A431 ksenotransplantato modelį su laukinio tipo EAFR, aumolertinibas naviko augimą slopino minimaliai.

Poveikis QTc intervalo trukmei

QTc intervalo pailgėjimas dėl galimo Aumseqa poveikio buvo vertinamas 49 tiriamiesiems, vartojusiems Aumseqa. Siekiant įvertinti Aumseqa poveikį QTc intervalui, tyrimo pradžioje, po vienos dozės ir pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją buvo atlikta EKG serija. Atlikus koncentracijos ir QTc intervalo analizę, pavartojus 110 mg dozę buvo prognozuojamas 9,06 ms QTc intervalo pailgėjimas, kurio viršutinė riba buvo 11,01 ms (90 % pasikliautinis intervalas (PI)).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tiriamieji, sergantys anksčiau negydytu vietiškai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV su patvirtinta EAFR mutacija, dalyvavę III fazės tyrime („HS-10296-03-01“, AENEAS)

Aumseqa veiksmingumas ir saugumas gydant tiriamuosius, sergančius vietiškai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV su EAFR TKI jautrinančiomis mutacijomis, kuriems iki tol nebuvo skirtas joks sisteminis gydymas, buvo vertinamas atliekant III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, veikliąją medžiagą kontroliuojamą daugiacentrį klinikinį tyrimą (AENEAS) Kinijoje. Buvo reikalaujama, kad naviko audinių arba kraujo mėginiuose¹ būtų viena iš dviejų dažnų EAFR mutacijų, kurių ryšys su EAFR TKI jautrumu jau yra nustatytas („Ex19Del“ ir (arba) L858R).

Iš viso 429 tiriamieji buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1, paskirstyti į Aumseqa (110 mg vieną kartą per parą, n = 214) arba gefitinibą (250 mg vieną kartą per parą, n = 215) vartojančią grupę. Kiekvienas gydymo ciklas truko 21 dieną ir tarp ciklų nebuvo daroma pertraukų (t. y. dozė buvo vartojama nepertraukiamai). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal EAFR mutacijas („Ex19Del“ arba L858R) ir metastazių buvimą smegenyse tyrimo pradžioje (taip arba ne). Tiriamieji tęsė gydymą, kol pasireiškė ligos progresavimas, kilo nepriimtina rizika paciento sveikatai arba tiriamasis pasitraukė iš tyrimo savo noru. Gefitinibą vartojusiems pacientams buvo leidžiama po ligos progresavimo taikyti kryžminį tyrimo metodą, pereinant prie atvirojo Aumseqa tyrimo, jei jų naviko mėginiuose nustatyta T790M mutacija.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas tyrėjo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako rodiklis (OAR) ir atsako trukmė (AT).

AENEAS tyrimo bendros populiacijos demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos tyrimo pradžioje buvo tokios: amžiaus mediana (59,3 metai), ≥ 65 metų amžiaus (31,5 %), moterys (62,7 %), rūkantys (niekada nerūkę) (69,9 %), Azijos kilmės (100 %), IIIB naviko stadija (6,8 %), IV naviko stadija (93,2 %), naviko tipas: adenokarcinoma (98,1 %), įvertinimas 1 balu pagal Rytų kooperatinės

¹ EAFR geno 18, 19, 20 ir 21 egzono mutacijos audinių ir plazmos mėginiuose nustatytos naudojant tyrimą „cobas® EGFR Mutation Test v2“. Kaip atrankinė (palydimoji) diagnostika naudotas realiojo laiko polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas, padedantis parinkti, kuriuos NSLPV sergančius tiriamuosius gydyti EAFR tirozinkinazės inhibitoriais.

onkologijos grupės funkcinės būklės vertinimo skalę (ECOG PS) (74,8 %), metastazės CNS (26,8 %). 65,5 % į tyrimą įtrauktų pacientų turėjo „Ex19DEL“ mutaciją, o 34,5 % – L858R mutaciją. Apskritai demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos abiejose tyrimo grupėse buvo subalansuoti.

Atliekant pirminę analizę (duomenų rinkimo pabaigos data (DRP) – 2021 m. sausio 15 d.), vartojusiųjų Aumseą grupėje nustatytas statistiškai ir kliniškai reikšmingas tyrėjo įvertinto IBLP pagerėjimas, palyginti su gefitinibo grupės pirminės analizės duomenimis (mediana atitinkamai 19,1 mėn. ir 9,7 mėn., santykinė rizika (SR) = 0,46, 95 % PI: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). Pirminės analizės metu tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 20,5 mėn. Aumseą grupėje ir 20,7 mėn. gefitinibo grupėje.

Atlikus atnaujintą analizę, kurios DRP buvo 2021 m. rugpjūčio 6 d., rezultatai atitiko pirminę analizę. Tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 26,2 mėn. aumolertinibo grupėje ir 26,3 mėn. gefitinibo grupėje.

3 lentelėje pateikti atnaujinti tyrėjo įvertinto IBLP, OAR ir AT duomenys.

3 lentelė. AENEAS tyrimo veiksmingumo duomenys pagal tyrėjo vertinimą

Veiksmingumo parametras	Aumsega	Gefitinibas
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Tiriamųjų, kuriems pasireiškė reiškinių, skaičius (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
IBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	19,8 (17,7; 23,4)	9,7 (8,3; 12,5)
SR (95 % PI) ^[1]	0,45 (0,35; 0,57)	
Objektyvaus atsako rodiklis ‡		
OAR, % (95 % PI)	74,8 (68,4; 80,4)	72,1 (65,6; 78,0)
Visiškas atsakas (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Dalinis atsakas (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Atsako trukmė ‡		
AT mediana mėnesiais (95 % PI)	19,2 (15,5; 22,1)	8,3 (6,9; 11,1)

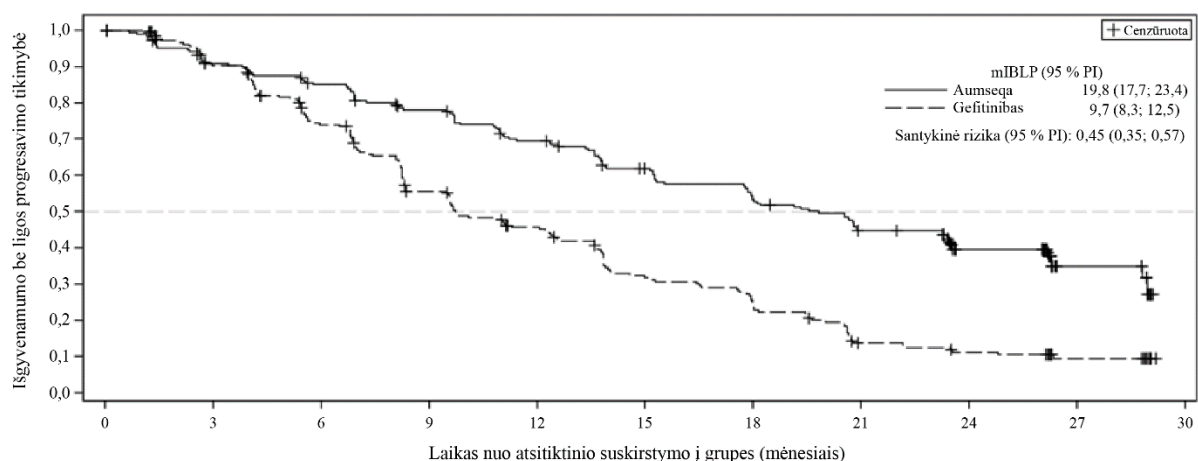
Pastaba. [1] Stratifikuotas Cox proporcingos rizikos modelis.

PI: pasikliautinis intervalas; SR: santykinė rizika; ND: nėra duomenų arba netaikoma

[‡] OAR ir AT duomenys pagal nepatvirtintą atsaką.

1 paveiksle pateikta tyrėjo įvertinto IBLP Kaplan-Meier kreivė AENEAS tyrime.

1 pav. Tyrėjo įvertinto išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) AENEAS tyrime vertinimas Kaplan-Meier metodu^{*8}



Tiriamųjų, kuriems kyla rizika, skaičius											
Aumsega	214	187	173	156	137	117	101	83	58	13	0
Gefitinibas	215	186	147	107	84	57	43	22	17	10	0

* Visas analizės duomenų rinkinys (VAR)

§ Duomenų rinkimo pabaigos data (DRP) yra 2021 m. rugpjūčio 6 d.

Atlikus vėlesnę analizę, kurios DRP buvo 2022 m. rugsėjo 30 d., iš viso mirė 109 tiriamieji (50,9 %) gydymo aumolertinibu grupėje ir 126 tiriamieji (58,6 %) gydymo gefitinibu grupėje. Bendrojo išgyvenamumo iki atnaujintos DRP datos mediana buvo 39,16 mėn. aumolertinibo grupėje ir 31,15 mėn. gefitinibo grupėje.

CNS analizė („post-hoc“)

Iš 429 tiriamųjų, 106 tiriamiesiems (51 Aumsega grupėje ir 55 gefitinibo grupėje) tyrimo pradžioje buvo nustatytos metastazės galvos smegenyse, kurias nustatė ir patvirtino nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Šios tiriamųjų grupės, išskyrus 7 tiriamuosius, kurie per paskutinius 3 mėnesius iki tiriamojo gydymo pradžios buvo gydomi spinduline terapija, OAR buvo 60,4 % (95 % PI: 45,3, 74,2) Aumsega grupėje ir 47,1 % (95 % PI: 32,9, 61,5) gefitinibo grupėje.

Tiriamieji, sergantys anksčiau gydytu vietiškai progresavusiu arba metastazavusiu NSLPV su patvirtinta EAFR mutacija, dalyvavę I–II fazės tyrime „HS-10296-12-01 (APOLLO)“

Atliekant „HS-10296-12-01 (APOLLO)“, 3 dalies (dozės tęsimo) atvirąjį, vienos grupės tyrimą, buvo vertinamas Aumsega saugumas ir veiksmingumas tiriamiesiems, kuriems patvirtinta T790M mutacija, vartojant rekomenduojamą 110 mg kartą per parą dozę. Buvo reikalaujama, kad tiriamiesiems centrinėje laboratorijoje būtų patvirtinta T790M mutacija², naudojant biopsijos mėginį, paimtą po ligos progresavimo, įvykusio vėliausio EAFR TKI gydymo laikotarpiu. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo NPK įvertintas OAR.

Tiriamieji (n = 244), kurių amžius buvo nuo 27 iki 87 metų (mediana 61,0 metų, o 37,3 % tiriamųjų buvo ≥ 65 metų amžiaus), vartojo Aumsega vieną kartą per parą. Iš jų 142 (58,2 %) buvo moterys, 102 (41,8 %) – vyrai; 178 (73,0 %) niekada nerūkė; 4 buvo aktyviai rūkantys (1,6 %), o 62 (25,4 %) metę rūkyti. Visų tiriamųjų navikuose nustatyta T790M mutacija, įskaitant 155 tiriamuosius (63,5 %), kuriems nustatyta delecija 19 egzone, 85 tiriamuosius (34,8 %), kuriems nustatyta L858R mutacija, ir 4 tiriamuosius (1,6 %), kuriems nustatytos kitos EAFR mutacijos. Aštuoniasdešimt penkių tiriamųjų (34,8 %) ECOG PS balas buvo 0, o 159 tiriamųjų (65,2 %) – 1. Devyniasdešimčiai tiriamųjų (36,9 %) nustatytos metastazės galvos smegenyse.

² EAFR geno 18, 19, 20 ir 21 egzono mutacijos audinių ir plazmos mėginiuose nustatytos naudojant tyrimą „cobas® EGFR Mutation Test v2“. Kaip atrankinė (palydimoji) diagnostika naudotas realiojo laiko polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas, padedantis parinkti, kuriuos NSLPV sergančius tiriamuosius gydyti EAFR tirozinkinazės inhibitoriais.

NPK įvertintas OAR, atliekant pirminę analizę, buvo 65,6 % (95 % PI: 59,2, 71,5). Po pirminės analizės praėjus papildomam 31 mėn. trukmės tolesnio stebėjimo laikotarpiui, NPK įvertintas OAR buvo 68,9 % (95 % PI: 62,6, 74,6). NPK ilgalaikių analizių duomenimis, AT mediana buvo 15,1 mėn. (95 % PI: 12,9, 16,6).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Aumseqa tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis plaučių vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus per burną, aumolertinibas buvo greitai absorbuojamas, o laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje mediana buvo 4–6 valandos po vienos ir kelių dozių. Aumolertinibo pagrindinio veikliojo metabolito HAS-719 laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje mediana buvo 4–6 valandos po dozės pavartojimo, vartojant kelias dozes. Visame dozių diapazone nuo 55 mg iki 220 mg aumolertinibo ir HAS-719 ekspozicija (AUC) ir C_{max} didėjo šiek tiek mažiau nei proporcingai. Aumolertinibo pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta po 8 dienų, o kaupimasis, nustatytas pagal AUC, buvo apie 1,8 karto vartojant vaistinio preparato vieną kartą per parą. HAS-719 pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta po 15 dienų, o kaupimasis, nustatytas pagal AUC, buvo apie 4,6 karto vartojant aumolertinibo vieną kartą per parą.

Aumolertinibo ir HAS-719 kelių dozių FK parametrai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Aumolertinibo ir HAS-719 kelių dozių FK parametrai, NSLPV sergantiems suaugusiems per burną pavartojus 110 mg aumolertinibo

Parametras*	Aumolertinibas Vidurkis (VK, %) (N = 237)	HAS-719 Vidurkis (VK, %) (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)

* Pagal I–II fazės tyrimo 3 dalies (dozės tęsimo dalies) nesekcinę (*angl. non-compartmental*) analizę

AUC_{tau} = plotas po koncentracijos plazmoje pagal laiką kreivę nuo nulinio laiko taško iki dozavimo intervalo pabaigos;

C_{max} = didžiausia

koncentracija; C_{min} = mažiausia koncentracija; VK = variacijos koeficientas

Maisto poveikis

Remiantis klinikiniu FK tyrimu, maistas nekeičia aumolertinibo biologinio prieinamumo kliniškai reikšmingu mastu (AUC padidėjo 20 % (90 % PI: 10, 30], C_{max} nepakito).

Pasiskirstymas

Remiantis farmakokinetine populiacijos analize, aumolertinibo tariamasis pasiskirstymo tūris NSLPV sergančių tiriamųjų organizmuose esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo 875 l. *In vitro* sąlygomis aumolertinibas ir HAS-719 intensyviai jungiasi prie plazmos baltymų ($\geq 99,5$ %). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad aumolertinibas suriša tiek albuminą, tiek α -1 rūgštųjų glikoproteiną ir esant kliniškai reikšmingai koncentracijai tai nepriklauso nuo koncentracijos. Žmogaus organizme aumolertinibo santykis kraujyje ir plazmoje buvo <1 – tai rodo, kad jis ribotai pasiskirsto į eritrocitus.

Biotransformacija

Aumolertinibą daugiausia metabolizuoja citochromo P450 izofermentas CYP3A4, bet šiek tiek prisideda CYP3A5, CYP1A2 ir CYP2A6. HAS-719 yra pagrindinis veiklusis organizme cirkuliuojantis metabolitas, susidarantis N-demetilavimo reakcijos būdu.

Eliminacija

Žmonėms pavartojus vieną 110 mg aumolertinibo dozę per burną, apie 85 % suvartotos dozės buvo pašalinta su išmatomis aumolertinibo ir jo metabolitų pavidalu, o apie 5 % dozės buvo pašalinta su šlapimu. Vidutinis galutinis aumolertinibo ir HAS-719 pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai apie 31 ir 55 valandas.

Kita informacija apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką

Sąveika su transportiniais baltymais

In vitro tyrimais nustatyta, kad aumolertinibas nėra OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ir MATE2-K substratas.

Remiantis *in vitro* tyrimais, aumolertinibas neslopino OATP1B3, OAT3, MATE2-K ar tulžies druskų šalinimo siurblio (*angl. bile salt export pump, BSEP*). *In vitro* sąlygomis aumolertinibas yra silpnas organinius anijonus pernešančio polipeptido (OATP)1B1, organinių anijonų nešiklio (OAT)1 ir OCT2 inhibitorius. Atsižvelgiant į aumolertinibo C_{max} pavartojus 110 mg dozę kartą per parą, nenumatoma, kad vaistų tarpusavio sąveika tarp aumolertinibo ir OATP1B1, OAT1 bei OCT2 substratų bus kliniškai reikšminga.

Remiantis *in vitro* tyrimais, aumolertinibas yra P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas.

Remiantis *in vitro* tyrimais, aumolertinibas yra KVAB inhibitorius, tačiau vadovaujantis fiziologiniais duomenimis pagrįsta farmakokinetikos (FDPFK) analize nenumatoma, kad vaistinių preparatų tarpusavio sąveika tarp aumolertinibo ir KVAB substratų bus kliniškai reikšminga.

Sąveika su vaistinius preparatus metabolizuojančiais fermentais

Remiantis *in vitro* tyrimais, aumolertinibas neslopino pagrindinių žmogaus citochromo P450 fermentų (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 [2 substratai]).

In vitro sąlygomis aumolertinibas indukavo CYP1A2 raišką, tačiau nenumatoma, kad šis poveikis bus kliniškai reikšmingas. *In vitro* sąlygomis aumolertinibas indukavo CYP3A4 raišką ir veikė kaip nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius. Atliekant klinikinį tyrimą, aumolertinibas maždaug 27 % sumažino midazolamo (jautraus CYP3A substrato) ekspoziciją, todėl laikomas silpnu CYP3A induktoriumi (žr. 4.5 skyrių).

In vitro tyrimais nustatyta, kad aumolertinibas yra UGT1A1 ir UGT2B7 inhibitorius. Atsižvelgiant į C_{max} nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai po 110 mg kasdienės dozės pavartojimo, mažai tikėtina, kad tai bus kliniškai reikšmingas poveikis. Sąveikos žarnyne tikimybės atmesti negalima, tačiau jos klininis poveikis nežinomas.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis, kūno svoris ir etninė grupė

Atlikus populiacijos FK analizę, nenustatyta kliniškai reikšmingų sąsajų tarp ekspozicijos esant pusiausvyrinei koncentracijai (AUC_{ss}) ir pacientų amžiaus (diapazonas: 27–89 metai), lyties (60 % moterų), etninės grupės ar kūno svorio (diapazonas: 37–106 kg).

Dauguma iki šiol tyrimuose dalyvavusių sveikų savanorių ir tiriamųjų priklausė Kinijos hanių etninei grupei. Tačiau vienos dozės papildomojo FK kitose populiacijose tyrimo (*angl. bridging study*) su sveikais savanoriais nerodė kliniškai reikšmingų aumolertinibo FK skirtumų tarp kinų ir ne

kinų kilmės tiriamųjų (įskaitant europidus, juodaodžius / afroamerikiečius ir Lotynų Amerikos kilmės tiriamuosius). Papildomas FK esant pusiausvyrinei koncentracijai tyrimas su NSLPV sergančiais tiriamaisiais iš Europos nenustatė kliniškai reikšmingų aumolertinibo ir jo metabolito HAS-719 FK skirtumų tarp kinų ir ne kinų kilmės (europidų) tiriamųjų.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Metabolizmas kepenyse yra pagrindinis aumolertinibo klirensas, o CYP3A4 yra pagrindinis fermentas, katalizuojantis aumolertinibo biotransformaciją. Atliekant klinikinius tyrimus, C_{max} ir AUC sumažėjimas siekė atitinkamai iki 54 % ir 31 % tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, ir iki maždaug 64 % ir 50 % tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, palyginti su kontroline sveikų tiriamųjų grupe. Tačiau kliniškai reikšmingų nesurišto aumolertinibo ekspozicijos pokyčių tiriamiesiems, kuriems yra lengvas (A klasė pagal Child-Pugh skalę), vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh skalę) arba sunkus (C klasė pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, nepastebėta.

Remiantis populiacijos FK analize, nenustatyta aumolertinibo ekspozicijos poveikio kepenų funkcijai (vertinant pagal kepenų funkcijos žymenis AST, ALT, albuminą, bendrą bilirubiną ir pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės [NCI-ODWG] kepenų funkcijos sutrikimo kategoriją).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad per inkstus šalinama nereikšminga aumolertinibo dalis. Todėl nenumatoma, kad pablogėjusi inkstų funkcija pakeis aumolertinibo FK.

Atliekant farmakokinetinę populiacijos analizę, aumolertinibo ir HAS-719 ekspozicija tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ($60 \leq \text{KrK} < 90 \text{ ml/min.}$), vidutinio sunkumo ($30 \leq \text{KrK} \leq 60 \text{ ml/min.}$) inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi ($\text{KrK} \geq 90 \text{ ml/min.}$), buvo panaši. Aumolertinibo poveikis tiriamiesiems, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{KrK} < 30 \text{ ml/min.}$) arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, neištirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindiniai radiniai, aptikti kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir (arba) šunimis metu, apėmė poveikį odai, virškinamajam traktui, burnai, akims, patinėlių pieno liaukoms, kepenims bei plaučiams ir atitiko EAFR slopinimo farmakologiją. Saugumo koeficientas esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai pagal gautus radinius nenustatytas. Toksinis poveikis tiksliniams organams vartojant toleruojamą dozę paprastai visiškai arba iš dalies išnyksta lėtinio toksinio poveikio nykimo fazės metu arba jai pasibaigus.

Neklinikiniai duomenys rodo, kad aumolertinibas ir jo metabolitas (HAS-719) slopina hERG kanalą, ir negalima atmesti QTc intervalą ilginančio poveikio tikimybės (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Aumolertinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais nenumatoma, kad aumolertinibas galėtų daryti fototoksinį poveikį.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atlikus žiurkių vislumo tyrimą, kai dozės buvo skiriamos prieš implantavimą, vartojant 100 mg/kg stebėtas vidutinio geltonųjų kūnų, implantavimo vietų, gyvų vaisių skaičiaus sumažėjimas ir padažnėjęs jauniklių netekimas po implantavimo. Spermos parametrų pokyčių, susijusių su gydymu, nenustatyta. Taip pat atsižvelgiant į kai kuriuos paskelbtus duomenis apie sumažėjusį pelių, kurių organizme EAFR raiška nepakankama, vislumą, gydymas aumolertinibu gali pakenkti patelių vaisingumui. Ekspozicija skiriant 30 mg/kg dozę, kuri, kaip parodė tyrimai, nedarė poveikio žiurkių vislumui, atitinka ekspoziciją, kai pacientai vartoja didžiausią rekomenduojamą dozę.

Atlikus embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą su žiurkėmis, nenustatyta su aumolertinibu susijusio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi skiriant iki 100 mg/kg dozes (atitinkančias 3,4 karto didesnę klinikinę ekspoziciją nei vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę).

Atliekant embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą su triušiais, gyvūnams skiriamų dozių diapazonas buvo 5–30 mg/kg per parą, o tai atitiko žemesnį (0,1–0,6 karto) ekspozicijos lygį, nei pasiekiamas pacientams vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę. Toksinis poveikis patelei stebėtas visų dozės dydžių atveju. Bet ypač šis: skiriant ≥ 15 mg/kg stebėtas patelių mirtingumas ir savaiminis abortas, o skiriant 30 mg/kg – priešlaikinis atsivedimas. Skiriant visų dydžių dozes stebėta žuvusio vaisiaus atveju, o skiriant 30 mg/kg sumažėjo gyvų vaisių skaičius. Ištyrus vaisius, nustatytas su gydymu susijęs poveikis vaisiaus krūtinkaulio vystymuisi (sumažėjęs kaulėjimo greitis skiriant visų dydžių dozes ir sumažėjęs krūtinkaulio segmentų skaičius skiriant ≥ 15 mg/kg) ir padidėjęs arterijų tinklo formavimosi anomalijų skaičius (skiriant visų dydžių dozes).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Laktozė
Natrio stearilfumaratas (E485)
Magnio stearatas (E572)

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su šilumos indukcijos būdu užsandarintu aliuminininiu, vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, į vidų įdėta silikagelio sausiklio talpykle ir baltu polipropileno (PP) dangteliu.

Kiekviename buteliuke yra 60 plėvelė dengtų tablečių.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/2006/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aumsega 55 mg plėvele dengtos tabletės
aumolertinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra aumolertinibo mesilato, atitinkančio 55 mg aumolertinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio ir neišimkite jo iš buteliuko.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/2006/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

aumseqa 55 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aumsega 55 mg plėvele dengtos tabletės
aumolertinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra aumolertinibo mesilato, atitinkančio 55 mg aumolertinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/2006/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Aumsega 55 mg plėvele dengtos tabletės aumolertinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aumsega ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Aumsega
3. Kaip vartoti Aumsega
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aumsega
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aumsega ir kam jis vartojamas

Aumsega sudėtyje yra veikliosios medžiagos aumolertinibo, kuris priklauso grupei vaistų, vadinamų baltymų kinazės inhibitoriais, kurie naudojami vėžiui gydyti. Aumsega naudojamas gydant suaugusiuosius, sergančius nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kurių gene, koduojančiame EAFR (epidermio augimo faktoriaus receptorių), yra tam tikrų pakitimų (mutacijų).

Aumsega naudojamas tuo atveju, kai vėžys yra išplitęs vietiškai arba išplitęs į kitas kūno dalis. Jį galima naudoti:

- kaip pirmąjį vaistą, kurį Jums skiria nuo vėžio, kai Jūsų vėžio tipui būdingos mutacijos, vadinamos aktyvinančiomis EAFR mutacijomis; arba
- jei Jus nuo vėžio jau gydė kitais baltymų kinazės inhibitorių klasės vaistais, ir buvo nustatyta, kad Jūsų vėžio tipui būdinga EAFR mutacija T790M.

Kaip Aumsega veikia

EAFR baltymas vėžinėse plaučių ląstelėse dėl geno mutacijų dažnai yra pernelyg aktyvus ir sukelia nevaldomą vėžio ląstelių augimą. Aumsega veikia blokuodamas EAFR tuo atveju, jei jame yra tam tikrų mutacijų. Tai gali padėti sulėtinti arba sustabdyti plaučių naviko augimą. Taip pat gali padėti sumažinti naviką.

Jeigu turite bet kokių klausimų, kaip veikia šis vaistas arba kodėl Jums jį išrašė, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Aumsega

Aumsega vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija aumolertinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu:

- Jums yra arba anksčiau buvo nustatytas širdies ritmo sutrikimas, pavyzdžiui, neiįprastai greitas arba nereguliarus širdies plakimas, arba būklė, vadinama QT intervalo pailgėjimu;
- kam nors iš Jūsų artimiausių kraujo giminių yra arba anksčiau buvo nustatytas neiįprastai greitas arba nereguliarus širdies ritmas arba kuris nors iš jų staiga mirė dėl širdies veiklos sutrikimo.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau minėtų punktų, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Aumseqą, jeigu:

- esate sirgę plaučių uždegimu;
- esate turėję širdies sutrikimų arba padidėjusį kraujospūdį – tada gydytojas atidžiai Jus stebės;
- Jūsų kraujagyslėje buvo aptiktas kraujo krešulys;
- esate sirgę inkstų arba kepenų liga —tada gydytojas atliks tyrimus, kuriais įvertins, kaip gerai veikia Jūsų inkstai ir kepenys, ir gali gydymo metu toliau stebėti jų veiklą.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau minėtų punktų (arba dėl to nesate tikri), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant šį vaistą:

- Jums staiga pasidaro sunku kvėpuoti ir tuo pat metu kosėjate arba karščiuojate;
- širdies plakimas tampa greitas arba nereguliarus, apima svaigulys arba sukasi galva, juntate nemalonų pojūtį krūtinėje, dūstate arba nualpstate;
- Jums pasireiškia sunkus viduriavimas arba vėmimas;
- jaučiate nepaaiškinamą raumenų skausmą, jautrumą arba silpnumą, sunku pajudinti rankas ar kojas, šlapimas tampa tamsios arbatos spalvos arba imate mažiau šlapintis. Tai gali būti požymiai, kad prasideda sunkus raumenų uždegimas.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Aumseqą vaikams ar paaugliams, nes nėra žinoma, ar Aumseqą yra saugus ir veiksmingas jaunesniems nei 18 metų žmonėms.

Kiti vaistai ir Aumseqa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir augalinės kilmės bei nereceptiniams vaistams. Taip yra todėl, kad Aumseqa gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Aumseqa veikimui.

Aumseqa gali turėti įtakos tam, kaip gerai veiks toliau išvardyti vaistai, ir (arba) gali sustiprinti šių vaistų šalutinį poveikį arba šie vaistai gali sustiprinti Aumseqą šalutinį poveikį. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku dėl visų vaistų, kuriuos vartojate, o ypač dėl:

- verapamilio, naudojamo padidėjusiam kraujo spaudimui gydyti ir krūtinės skausmui kontroliuoti;
- pozakonazolo, itakonazolo, vorikonazolo, ketokonazolo, flukonazolo, naudojamų grybelinėms infekcijoms gydyti;
- ritonaviro, kobicistato, nelfinaviro, lopinaviro, naudojamų žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai ir (arba) AIDS gydyti;
- klaritromicino, naudojamo bakterinės kilmės infekcijoms gydyti;
- dabigatrano, naudojamo kraujo krešulių susidarymui išvengti;
- feksofenadino, naudojamo alergijos simptomams gydyti;
- digoksino, naudojamo esant nereguliariam širdies plakimui ar kitiems širdies sutrikimams;
- kolchicino, naudojamo podagros simptomams lengvinti;
- nefazodono, naudojamo depresijai gydyti;
- metformino, naudojamo II tipo cukriniam diabetui gydyti.

Toliau išvardinti vaistai gali pabloginti Aumseqą veikimą. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku dėl visų vaistų, kuriuos vartojate:

- fenitoino natrio druskos, karbamazepino, fenobarbitalio, naudojamų nuo traukulių;
- rifampicino, rifabutino, naudojamų gydant tuberkuliozę ir bakterinį meningitą;
- jonažolės (*Hypericum perforatum*), augalinės kilmės vaisto, naudojamo depresijai gydyti;
- bozentano, naudojamo esant padidėjusiam kraujo spaudimui plaučiuose;
- mitotano, naudojamo Kušingo ligai gydyti;
- efavirenzo, naudojamo ŽIV infekcijoms ir (arba) AIDS gydyti.

Jei vartojate bet kurį iš pirmiau išvardintų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Aumseqą.

Gydytojas su Jumis aptars tinkamus gydymo variantus.

Aumseqa vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartojant Aumseqą reikia stengtis negerti greipfrutų sulčių, nes jos gali sustiprinti šalutinį poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Egzistuoja rizika, kad Aumseqa gali pakenkti negimusiam kūdikiui, todėl vartojant šį vaistą nereikėtų pastoti.

Jeigu turite galimybę pastoti, gydymo metu ir 4 savaites po gydymo Aumseqa pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Taip yra todėl, kad šis vaistas gali kurį laiką išlikti Jūsų organizme.

Aumseqa gali trukdyti geriamosioms hormoninėms kontraceptinėms priemonėms tinkamai veikti. Su gydytoju aptarkite, kokie kontracepcijos metodai tinkamiausi.

Jei gydymo metu visgi pastojate, apie tai iš karto pasakykite gydytojui. Gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar Jums toliau vartoti Aumseqą.

Žindymas

Vartojant šį vaistą, negalima žindyti kūdikio. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar vaisto gali patekti į pieną ir ar Jūsų kūdikiui kyla rizika. Gydymo Aumseqa metu ir dar 4 savaites po gydymo juo pabaigos žindymą reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Aumseqa šiek tiek veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jums gali pasireikšti nuovargis ir svaigulys. Jei Jums pasireiškė nuovargis ir (arba) svaigulys, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

Aumseqa sudėtyje yra laktozės

Aumseqa sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Aumseqa sudėtyje yra natrio

Šio vaisto paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Aumseqą

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra dvi 55 mg tabletės vieną kartą per parą.

Prireikus gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą dozę iki vienos 55 mg tabletės per parą arba laikinai sustabdyti gydymą. Svarbu pasakyti gydytojui apie patiriamą šalutinį poveikį.

Kaip vartoti šį vaistą

- Aumseqa tabletės vartojamos per burną.
- Nurykite visą tabletę užsigėrdami nedideliu vandens kiekiu. Šių tablečių netrinkite ir nekramtykite, nes jos sukurtos taip, kad būtų nuryjamos sveikos.
- Šias tabletes galima vartoti ir su maistu, ir nevalgius.
- Kiekvieną dieną Aumseqa vartokite panašiu metu.

Jei Jums sunku nuryti šias tabletes, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

Ką daryti pavartojus per didelę Aumseqa dozę

Jei išgėrėte daugiau tablečių, nei reikia, iš karto pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali prireikti medikų pagalbos.

Pamiršus pavartoti Aumseqa

Jei pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite. Tačiau jei kitą dozę Jums reikės gerti greičiau nei po 12 valandų, praleiskite pamirštą dozę ir vartokite kitą įprastinę dozę numatytu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (tai yra 2 tablečių 2 kartus) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Aumseqa

Šį vaistą svarbu vartoti kiekvieną dieną tiek laiko, kiek skyrė gydytojas. Nenustokite vartoti šio vaisto pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jei Jums pasireiškia bet kuris iš toliau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, nustokite vartoti šį vaistą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Plaučių uždegimas. Aumseqa gali sukelti plaučių uždegimą (intersticinę plaučių ligą, pneumonitą), kuri kai kuriems žmonėms gali baigtis mirtimi. Simptomai gali būti šie:
 - staiga pasunkėjęs kvėpavimas kartu su kosuliu ir karščiavimu;
 - dusulys ramybės būsenoje arba pasunkėjantis nuo fizinio krūvio;
 - nepraeinantis sausas kosulys.
- Kraujo krešuliai. Aumseqa gali paskatinti susidaryti kraujo krešulį plaučiuose (plaučių emboliją). Simptomai būna labai įvairūs, pavyzdžiui:
 - dusulys;
 - krūtinės skausmas;
 - kosulys su krauju.

Kraujo krešulių gali susidaryti ir kitose kūno dalyse. Jų požymiai ir simptomai yra šie:

- greitas arba nereguliarus širdies plakimas;
- galvos sukimasis;
- padidėjęs prakaitavimas;
- karščiavimas;
- kojų skausmas arba patinimas;
- šalta ir drėgna oda.

- Širdies ritmo pokyčiai. Aumsega gali paveikti širdies elektrinį aktyvumą ir dėl to kai kuriems žmonėms gali išsivystyti širdies liga, kuri gali būti sunki. Dėl to gali pasireikšti:
 - o labai greitas arba nereguliarus širdies plakimas, dėl kurio nualpstate;
 - o svaigulys;
 - o galvos sukimasis;
 - o nemalonus pojūtis krūtinėje;
 - o dusulys.
 Širdies ritmo sutrikimų rizika gali būti didesnė žmonėms, kurie jau turi širdies problemų arba kurie vartoja kitų vaistų.
- Raumenų uždegimas ir raumenų pažeidimas. Aumsega gali sukelti raumeninio audinio uždegimą arba irimą, dėl kurio vėliau gali būti pažeisti inkstai. Raumenų pažeidimo simptomai yra šie:
 - o nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas arba silpnumas;
 - o sunku pajudinti rankas ar kojas;
 - o tamsios arbatos spalvos šlapimas;
 - o arba sumažėjęs šlapinimasis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- *Širdies nepakankamumas arba širdies raumens funkcijos sutrikimas.* Aumsega gali paveikti širdies gebėjimą tinkamai pumpuoti kraują. Požymiai ir simptomai yra šie:
 - o padažnėjęs širdies plakimas;
 - o dusulys ramybės būsenoje;
 - o nuovargis ir pavargimo jausmas;
 - o kojų, čiurnų ir pėdų patinimas.

Šių širdies sutrikimų rizika gali būti didesnė žmonėms, kurie jau turi širdies problemų arba kurie vartoja kitų vaistų.

Jeigu pastebite bet kurį iš pirmiau išvardintų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių, nustokite vartoti Aumsega ir iš karto kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kepenų fermentų aktyvumo nukrypimas nuo normos, vadinamas padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas ir padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas – šių fermentų aktyvumas kraujyje paprastai yra mažas, o jo padidėjimas gali būti nesveikų ar pažeistų kepenų požymis;
- anemija – būklė, kai nėra pakankamai sveikų raudonųjų kraujo kūnelių, galinčių pernešti pakankamai deguonies į kūno audinius;
- kosulys, varvanti nosis, gerklės skausmas dėl sinusų, tonzilių ar gerklės infekcijos;
- deginimas šlapinantis, dažnas šlapinimasis, dažnas stiprus noras šlapintis, skausmas ar spaudimas nugaroje arba pilvo apačioje, kraujas šlapime, drumstas, tamsus arba keistas ar stipraus kvapo šlapimas, kartais su kraujo priemaišomis;
- sumažėjęs trombocitų – kraujo ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti – skaičius;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius – t. y. sumažėjęs su ligomis kovojančių ląstelių skaičius;
- viduriavimas;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje – tai gali būti nesveikų ar pažeistų kepenų požymis;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje – tai gali būti raumenų pažeidimo požymis;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje – tai gali būti inkstų veiklos sutrikimo požymis;
- sumažėjęs natrio arba kalio kiekis kraujyje, dėl kurio gali pasireikšti pykinimas ir vėmimas, galvos skausmas, sutrikimas, nenustygstamumas ir irzlumas, raumenų silpnumas, mėšlungis, koma arba traukuliai;
- žaizdelės burnoje;

- išbėrimas;
- niežėjimas – nemalonus odos pojūtis, keliantis stiprų norą kasytis;
- vėmimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- aukštesnis nei normalus kraujospūdis;
- neįprastai didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl kurio galimas sąnarių patinimas ir skausmas;
- pablogėjęs apetitas;
- akių sausumas, neryškus regėjimas;
- padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje – tai gali būti kokio nors audinių pažeidimo ar ligos požymis;
- padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas – tai gali rodyti kepenų, kasos ar inkstų sutrikimus;
- sumažėjęs limfocitų kiekis – t. y. sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius, o dėl to gali sumažėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis;
- pykinimas;
- padidėjęs baltymų kiekis šlapime – dėl to šlapimas gali būti putotas ir tai gali rodyti inkstų veiklos sutrikimą;
- odos sausumas;
- niežintis, raudonas odos išbėrimas;
- patinimas ir pūliavimas aplink nagus, sustorėję arba pakitusios spalvos nagai;
- bronchitas, plaučių uždegimas – plaučių infekcinės ligos;
- konjunktyvitas – akių infekcija.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nemalonus pojūtis akyse arba svetimkūnio pojūtis akyse;
- akių paraudimas;
- akių baltymų pakitimai, dėl kurių regėjimas tampa neaštrus;
- patinęs (-ę) akių vokas (-ai);
- raudoni, skausmingi odos iškilimai;
- delnų ir (arba) padų paraudimas, patinimas ir skausmas;
- spuogeliai ar pūlinukai aplink plauką ar plauko folikulą.

Jeigu pastebite bet kurį iš pirmiau išvardintų šalutinio poveikio reiškinių, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aumsega

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Tablečių buteliuke turi būti sausiklis, padedantis išlaikyti tabletes sausas. Jei pirmą kartą atidarius buteliuką sausiklio nėra arba aliumininis sandariklis po dangteliu pradarytas ar įplėštas, kreipkitės į vaistininką, kuris patars, ką daryti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aumseqa sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aumolertinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra aumolertinibo mesilato, atitinkančio 55 mg aumolertinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (E460), karboksimetilkrakmolo A natrio druska, laktozė, natrio stearilfumaratas (E485), magnio stearatas (E572), polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas (E553b) ir geltonasis geležies oksidas (E172) (žr. 2 skyrių).

Aumseqa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra 7 mm dydžio, apskritos, abipus išgaubtos, geltonos spalvos, vienoje jų pusėje įspaustas įrašas „E1“, o kita pusė lygi.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas plastikinis buteliukas su 60 plėvele dengtų tablečių ir sausikliu. Neprarykite sausiklio. Neišimkite jo iš buteliuko.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu> ir Vokietijos tinklalapyje.