

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aumseqa 55 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur aumolertiniba mesilātu, kas atbilst 55 mg aumolertiniba (*aumolertinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 15,3 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši dzeltena, 7 mm liela, apaļa tūlītējas iedarbības tablete, kuras vienā pusē ir iespiests “E1” un otra puse ir gluda.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aumseqa monoterapijas veidā ir indicēta:

- kā pirmās izvēles ārstēšana pieaugušiem pacientiem ar progresējušu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), ja audzējam ir EGFR (*epidermal growth factor receptor*) 19. eksona delēcijas vai 21. eksona (L858R) substitūcijas mutācijas (veicot pacientu atlasi pēc biomarķieriem, skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pieaugušu pacientu ar progresējušu NSŠPV ar EGFR T790M mutāciju ārstēšanai (veicot pacientu atlasi pēc biomarķieriem, skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Aumseqa jāsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pacientu atlase

EGFR mutācijas statuss audzēja vai plazmas paraugos jānovērtē, izmantojot *in vitro* diagnostikas (IVD) ierīci ar CE marķējumu un atbilstošu paredzēto lietošanu. Ja IVD ierīce ar CE marķējumu nav pieejama, jāizmanto cits validēts tests (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Aumseqa ieteicamā deva ir 110 mg (divas 55 mg tabletes) vienu reizi dienā.

Zāļu lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Izlaista deva

Ja Aumseqa deva ir izlaista, tā jālieto tajā pašā dienā, tiklīdz pacients atceras. Tomēr, ja nākamā deva paredzēta pēc mazāk nekā 12 stundām, izlaistā deva nav jālieto. Pacientam nav jālieto divas devas vienlaicīgi, lai aizvietotu izlaisto devu.

QTc intervāla pagarināšanās

Pirms ārstēšanas sākšanas, vismaz vienu reizi terapijas pirmajās 3 nedēļās un periodiski atbilstoši klīniskajām vajadzībām jāveic elektrokardiogrāfija (EKG). QTc intervāla izmaiņas jānovērs nekavējoties (skatīt 1. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Pacientiem ar zināmiem kardiovaskulārā riska faktoriem un slimībām, kas varētu ietekmēt kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF), pirms ārstēšanas ar Aumseqa un tās laikā jāuzrauga sirds funkcija, novērtējot KKIF un, ja iespējams, veicot citus izmeklējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, greipfrūtu sulu, klaritromicīnu, itrakonazolu vai lopinavīru), Aumseqa deva no 110 mg jāsamazina līdz 55 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību dēļ

Atkarībā no individuāliem drošuma vai panesamības aspektiem var būt nepieciešams apturēt zāļu lietošanu un/vai mazināt devu, vai pilnībā pārtraukt zāļu lietošanu.

Ja nepieciešams samazināt devu, tā jāsamazina no 110 mg (2 tabletes) līdz 55 mg (1 tablete), kuru lieto vienu reizi dienā.

Norādījumi devas pielāgošanai nevēlamu blakusparādību dēļ ir sniegti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā Aumseqa devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību dēļ

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Devas pielāgošana
Intersticiāla plaušu slimība	Visas pakāpes	Pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.
QTc intervāla pagarināšanās	QTc intervāla pagarināšanās, no > 480 līdz ≤ 500 msek. (2. pakāpe)	Pārtrauciet terapiju ne ilgāk kā 2 nedēļas. Ja QTc intervāls neatjaunojas līdz ≤ 480 msek., pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu. Ja QTc intervāls atjaunojas līdz ≤ 480 msek. vai 30 msek. robežās no sākotnējā rādītāja, atsāciet ārstēšanu ar 110 mg devu. Pēc intervāla atjaunošanās līdz ≤ 480 msek. veiciet EKG vismaz reizi nedēļā 2 nedēļas. Uzraugiet elektrolītu līmeni un ievadiet elektrolītus atbilstoši klīniskajām vajadzībām.

		Pārskatiet un pielāgojiet vienlaicīgi lietotās zāles ar zināmu QTc intervālu pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	QTc intervāla pagarināšanās > 500 msek. vai > 60 msek. no sākotnējā rādītāja (3. pakāpe)	Pārtrauciet terapiju ne ilgāk kā 2 nedēļas. Ja QTc intervāls neatjaunojas līdz ≤ 480 msek. vai 30 msek. robežās no sākotnējā rādītāja, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu. Ja QTc atjaunojas līdz ≤ 480 msek.: - pēc pirmās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 110 mg devu; - pēc otrās epizodes vai pirmās epizodes pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) atsāciet ārstēšanu ar 55 mg devu. Ja, lietojot samazinātu devu (55 mg), simptomi/pazīmes atkārtojas, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu. Pēc QTc intervāla atjaunošanās līdz ≤ 480 msek. veiciet EKG vismaz reizi nedēļā 2 nedēļas. Uzraugiet elektrolītu līmeni un ievadiet elektrolītus atbilstoši klīniskajām vajadzībām. Pārskatiet un pielāgojiet vienlaicīgi lietotās zāles ar zināmu QTc intervālu pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Intervāla pagarināšanās, kas saistīta ar <i>torsades de pointes</i> , polimorfisku ventrikulāro tahikardiju vai citu nopietnu aritmiju pazīmēm/simptomiem	Pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.
Sirds mazspēja	Asimptomātiska, KKIF absolūtais samazinājums > 10% no sākotnējā rādītāja vai zem 50%	Pārtrauciet terapiju ne ilgāk kā 2 nedēļas. Ja KKIF atjaunojas līdz sākotnējam rādītājam vai līdz $\geq 50\%$: - pēc pirmās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 110 mg devu; - pēc otrās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 55 mg devu. Ja, lietojot samazinātu devu (55 mg), simptomi/pazīmes atkārtojas, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.
	Simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja	Pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.
Paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs / rabdomiolīze	3. pakāpe ar muskuļu simptomiem (piemēram, muskuļu jutīgums,	Pārtrauciet terapiju ne ilgāk kā 2 nedēļas. Ja muskuļu simptomi izzūd un KFK līmeņa asinīs palielinājums atbilst ≤ 3. pakāpei:

	muskuļu raustīšanās vai mialģija)	- pēc pirmās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 110 mg devu; - pēc otrās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 55 mg. Ja, lietojot samazinātu devu (55 mg), simptomi/pazīmes atkārtojas, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu. Ja muskuļu simptomi neizzūd un KFK palielinājums nemazinās līdz ≤ 2. pakāpei, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.
	4. pakāpe ar muskuļu simptomiem (piemēram, muskuļu jutīgums, muskuļu raustīšanās vai mialģija) vai bez tiem	Pārtrauciet terapiju ne ilgāk kā 2 nedēļas. Ja muskuļu simptomi izzūd un KFK līmeņa asinīs palielinājums atbilst ≤ 3. pakāpei, pēc pirmās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 55 mg devu. Ja, lietojot šo devu, simptomi/pazīmes atkārtojas, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu. Ja muskuļu simptomi neizzūd un KFK palielinājums saglabājas ≥ 3. pakāpē, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.
Citas nevēlamās blakusparādības	≥ 3. pakāpe	Pārtrauciet Aumseqa lietošanu ne ilgāk kā 2 nedēļas. Ja nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe mazinās līdz ≤ 2. pakāpei: - pēc pirmās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 110 mg devu; - pēc otrās epizodes atsāciet ārstēšanu ar 55 mg devu. Ja, lietojot samazinātu devu (55 mg), simptomi/pazīmes atkārtojas, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu. Ja nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe nemazinās līdz ≤ 2. pakāpei, pilnībā pārtrauciet Aumseqa lietošanu.

Pakāpe – smaguma pakāpe atbilstoši Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute* – NCI) vienotajiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE), KFK – kreatīnifosfokināze, EKG – elektrokardiogrāfija, KKIF – kreisā kambara izviedes frakcija, QTc (*corrected QT*) – koriģētais QT intervāls

Īpašas pacientu grupas

Deva nav jāpielāgo atbilstoši pacienta vecumam, ķermeņa masai, dzimumam, etniskajai izcelsmei vai smēķēšanas statusam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Balstoties uz klīniskajiem pētījumiem, pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* A klase), vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) vai smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Balstoties uz klīniskajiem pētījumiem un populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Aumolertinibs nav novērtēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (*creatinine clearance* - CLC) < 30 ml/min.) vai terminālu nieru slimību. Aumseqa lietojot pacientiem ar smagiem vai termināliem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Aumseqa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Divas 55 mg tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, tabletes nekošļājot un nesasmalcinot.

Aumseqa katru dienu jālieto apmēram vienā un tajā pašā laikā. Zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēkšņa kardiāla nāve vai polimorfiska ventrikulāra aritmija ģimenes anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

QT/QTc intervāls > 500 msek. neatkarīgi no koriģēšanas metodes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

EGFR mutācijas statusa novērtēšana

Apsverot Aumseqa lietošanu pacientu ar lokāli izplatītu vai metastātisku NSŠPV ārstēšanai, jānosaka EGFR mutācijas statuss. Jāveic validēts EGFR mutāciju tests, izmantojot no audu parauga iegūtu audzēja DNS vai no plazmas parauga iegūtu cirkulējošo audzēja DNS (ctDNS).

Pozitīvs EGFR mutācijas statuss, veicot testu ar audu vai plazmas paraugu, norāda uz piemērotību ārstēšanai ar Aumseqa. Tomēr, ja tiek veikts plazmas ctDNS tests un rezultāts ir negatīvs, ieteicams pēc tam veikt testu ar audzēja audu paraugu, ja tas ir iespējams, jo tests ar plazmas paraugu var sniegt viltus negatīvu rezultātu. Jālieto tikai testi ar pierādītu izmantojamību EGFR mutācijas statusa noteikšanā.

QTc intervāla pagarināšanās

Ar Aumseqa ārstētām pētāmajām personām tika novērota QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aumseqa klīniskajos pētījumos tika ziņots par vienu pēkšņas kardiālas nāves gadījumu. Pētāmās personas ar klīniski nozīmīgām sirds ritma un vadīšanas izmaiņām, kas noteiktas, veicot EKG miera stāvoklī, tika izslēgtas no klīniskajiem pētījumiem.

Pacienti jāinformē par QT intervāla pagarināšanās risku, tās pazīmēm un simptomiem (sirdsklauves, reibonis, sinkope vai pat sirdsdarbības apstāšanās), un jāiesaka pazīmju un simptomu gadījumā nekavējoties sazināties ar savu ārstu.

Pirms ārstēšanas sākšanas, vismaz vienu reizi terapijas pirmajās 3 nedēļās un periodiski atbilstoši klīniskajām vajadzībām jāveic EKG. Pirms ārstēšanas sākšanas pret sirdsdarbības frekvenci koriģētajam QT intervālam (QTc) jābūt mazākam par 480 msek., un, ja QT intervāls ir izmainīts, ārstiem rūpīgi jānovērtē ārstēšanas ar Aumseqa ieguvumu/riska attiecība (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pagarinātais QTc intervāls ir no 480 msek. līdz 500 msek., ārstēšanu ar Aumseqa drīkst sākt tikai izņēmuma kārtā, nodrošinot rūpīgu uzraudzību.

Pacientiem ar apstiprinātu QTc intervāla pagarināšanos > 480 msek. ieteicams pārtraukt terapiju un pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar pagarinātu QTc intervālu, kuriem rodas smagas aritmijas simptomi un pazīmes, tajā skaitā, bet ne tikai, *torsades de pointes* un ventrikulāra tahikardija, pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Aumseqa un nekavējoties jānodrošina aprūpes standartam atbilstoša ārstēšana.

Zāļu ar zināmu QTc intervālu pagarināšanu iedarbību vienlaicīga lietošana var palielināt QTc intervāla pagarināšanās risku, un ārstēšanas ar Aumseqa laikā no šādu zāļu lietošanas, ja iespējams, jāizvairās. Ja nevar nodrošināt piemērotu alternatīvu ārstēšanu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību un rūpīgi uzraugot, vai QTc intervāls nepagarinās (skatīt 4.2., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, elektrolītu līmeņa izmaiņām vai pacientiem, kuri lieto zāles ar zināmu QT intervālu pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu), regulāri jāveic elektrokardiogrāfija (EKG) un jāuzrauga elektrolītu līmenis. Smagas vemšanas un/vai caurejas gadījumā jānovērtē, vai nav elektrolītu līmeņa serumā izmaiņas, sevišķi hipokālēmija/hipomagnēmija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Retākos gadījumos ar Aumseqa ārstētām pētāmajām personām attīstījās sirds mazspēja, tajā skaitā dzīvību apdraudoši vai letāli notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai pētāmās personas tiktu iekļautas klīniskajos pētījumos, KKIF bija jābūt > 40%.

Pacientiem ar zināmiem kardiovaskulārā riska faktoriem vai slimībām, kas varētu ietekmēt KKIF, pirms ārstēšanas ar Aumseqa un tās laikā atbilstoši klīniskajām vajadzībām jāuzrauga sirds funkcija, novērtējot KKIF un, ja iespējams, veicot citus izmeklējumus. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā attīstās simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja, jāapsver sirds monitorings, tajā skaitā KKIF novērtēšana, un pilnībā jāpārtrauc Aumseqa lietošana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Ir ziņots par IPS ar Aumseqa ārstētām pētāmajām personām (skatīt 4.8. apakšpunktu). IPS var būt letāla vai dzīvību apdraudoša. Pētāmās personas ar IPS slimību vēsturē, zāļu izraisītu IPS, staru pneimonītu, kam nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai jebkādiem pierādījumiem par klīniski aktīvu IPS tika izslēgtas no klīniskajiem pētījumiem. Pacienti ar plaušu simptomu (piemēram, aizdusas, klepus vai drudža) akūtām epizodēm un/vai paasinājumiem bez skaidra cēloņa ārstēšanas ar Aumseqa laikā jāizmeklē attiecībā uz iespējamu IPS. Kamēr tiek veikti ar šiem simptomiem saistītie izmeklējumi, ārstēšana jāaptur. Ja tiek apstiprināta IPS, Aumseqa lietošana pilnībā jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša IPS ārstēšana.

Venozās trombembolijas notikumi

Ir ziņots par trombembolijas notikumiem, tajā skaitā dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un smadzeņu infarktu, ar Aumseqa ārstētām pētāmajām personām, tajā skaitā pētāmajām personām, kuras saņēma prettrombu līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas trombembolijas notikumu simptomi un pazīmes vai aizdomas par tiem, pacienti nekavējoties jāizmeklē un viņiem jānodrošina atbilstoša ārstēšana. Ārstēšana ar Aumseqa jāpārtrauc, un pirms terapijas atsākšanas pacienta stāvoklis jāstabilizē.

Paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs un rabdomiolīzes risks

Klīniskajos pētījumos, lietojot ieteicamo devu, tika novērota KFK līmeņa asinīs paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan vairumā gadījumu paaugstināts KFK līmenis asinīs bija asimptomātisks un tā dēļ ārstēšana netika pārtraukta, tika novērota arī 3. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās ar muskuļu simptomiem un 4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās ar muskuļu simptomiem, kas liecina par rabdomiolīzi, vai bez tiem.

KFK līmenis asinīs jānosaka pirms Aumseqa lietošanas sākšanas un periodiski ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskajām vajadzībām.

Pacientiem jāiesaka ziņot par jebkādam neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, grūtībām kustināt rokas vai kājas, tumšu tējas krāsas urīnu vai samazinātu urinēšanu.

Jāizvairās no Aumseqa vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kas var paaugstināt KFK līmeni asinīs, vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo tie var veicināt KFK līmeņa asinīs paaugstināšanās un/vai muskuļu simptomu rašanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja rodas rabdomiolīze, Aumseqa lietošana jāpārtrauc un jāsāk rabdomiolīzes ārstēšana atbilstoši klīniskajām vajadzībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inhibitoriem

Jāizvairās no Aumseqa vienlaicīgas lietošanas ar mēreniem vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, greipfrūtu sulu, klaritromicīnu, itrakonazolu vai lopinavīru), Aumseqa deva no 110 mg jāsamazina līdz 55 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Regulāra uzraudzība

Nieru darbība

Paaugstināts KFK līmenis asinīs (skatīt iepriekš) var būt saistīts ar akūtiem nieru darbības traucējumiem. Pirms Aumseqa lietošanas sākšanas un periodiski ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskajām vajadzībām jāuzrauga nieru darbība.

Aknu darbība

Ārstēšanas ar aumolertinību laikā ir novērotas izmaiņas aknu funkcionālajos testos (tajā skaitā paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis un bilirubīna līmenis asinīs), tajā skaitā retos gadījumos ziņots par medikamentozu aknu bojājumu (*drug-induced liver injury* – DILI). Pirms Aumseqa lietošanas sākšanas un periodiski ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskajām vajadzībām jāuzrauga aknu darbība. Uzraudzības biežumu var pielāgot atbilstoši aknu darbības izmaiņu vai simptomu smaguma pakāpei.

Laktoze

Aumseqa satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur < 1 mmol nātrija (23 mg) katrā dienas devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt aumolertiniba koncentrāciju plazmā

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inhibitoriem

Aumolertinibu metabolizē galvenokārt CYP3A4 enzīmi. Zāļu savstarpējās mijiedarbības (*drug-drug interaction* – DDI) pētījumā aumolertiniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (itrakonazolu) būtiski paaugstināja aumolertiniba ekspozīciju (laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes (*area under curve* – AUC) palielinājās 3,7 reizes). Jāizvairās no Aumseqa vienlaicīgas lietošanas ar mēreniem (piemēram, verapamilu, flukonazolu) vai spēcīgiem (piemēram, greipfrūtu sulu, klaritromicīnu, itrakonazolu, lopinavīru) CYP3A4 inhibitoriem. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Aumseqa deva no 110 mg jāsamazina līdz 55 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar BCRP un P-gp inhibitoriem

Balstoties uz *in vitro* iegūtiem datiem, aumolertinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast-cancer resistance protein* – BCRP) substrāts. Jāizvairās no aumolertiniba vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kas ir šo transporta proteīnu inhibitori, jo tādā gadījumā var paaugstināties aumolertiniba koncentrācija plazmā. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar šiem inhibitoriem, ieteicama klīniska uzraudzība.

Aktīvās vielas, kas var pazemināt aumolertiniba koncentrāciju plazmā

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem

DDI pētījumā, aumolertinibu lietojot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 induktoru (rifampicīnu), aumolertiniba iedarbība pazeminājās (AUC samazinājās par aptuveni 90%). Aumseqa vienlaicīga lietošana ar mēreniem (piemēram, bosentānu, efavirenzu) vai spēcīgiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīna nātrija sāli, asinszāli) CYP3A4 induktoriem nav ieteicama.

Aumolertiniba spēja ietekmēt citu zāļu ekspozīciju

CYP3A4 substrāti

Klīniskajā pētījumā aumolertinibs par aptuveni 27% samazināja midazolāma (jutīga CYP3A4 substrāta) ekspozīciju. Tāpēc aumolertinibs ir uzskatāms par vāju CYP3A4 induktoru un var pazemināt zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti, koncentrāciju. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem, kuru nelielas ekspozīcijas izmaiņas var izraisīt efektivitātes zudumu (piemēram, daži hormonālās kontracepcijas līdzekļi, noteikti onkoloģijas vai pretinfekciju līdzekļi), vai ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, takrolīms, ciklosporīns, sirolīms, fentanils). Ja no vienlaicīgas lietošanas izvairīties nevar, jāuzrauga klīniskā atbildes reakcija un jāapsver CYP3A4 substrāta devas pielāgošana saskaņā ar tā parakstīšanas informāciju.

Mijiedarbība ar zāļu transportieriem

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, aumolertinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. DDI klīniskajā pētījumā aumolertinibs paaugstināja feksofenadīna (jutīga P-gp substrāta) stabila stāvokļa maksimālo koncentrāciju (C_{max}) un AUC par attiecīgi 86% un 67%. Aumseqa lietojot ar zālēm, kas ir jutīgi P-gp substrāti ar šauru terapeitisko logu (piemēram, digoksīns, dabigatrāns, kolhicīns), jāievēro piesardzība, un rūpīgi jāuzrauga, vai šiem pacientiem nerodas mainītas panesamības pazīmes, kuru cēlonis ir paaugstināta vienlaicīgi lietoto zāļu sistēmiskā iedarbība Aumseqa lietošanas laikā.

Balstoties uz *in vitro* pētījumu, aumolertinibs ir vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīna (*multidrug and toxin extrusion* – MATE) 1 un organisko katjonu transportiera (*organic cation transporter* – OCT) 1 inhibitors. Nav veikti klīniskie pētījumi, lai noskaidrotu mijiedarbību ar MATE1 un OCT1 substrātiem, tāpēc Aumseqa MATE1 vai OCT1 vienlaicīgas inhibīcijas iespējamā ietekme *in vivo* nav zināma. Aumolertinibu lietojot vienlaicīgi ar jutīgiem MATE1 vai OCT1 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, ieteicams ievērot piesardzību.

Balstoties uz *in vitro* pētījumu, aumolertinibs ir BCRP inhibitors. Nav veikti klīniskie pētījumi, lai izpētītu mijiedarbību ar BCRP. Tāpēc jāizvairās no aumolertiniba vienlaicīgas lietošanas ar jutīgiem BCRP substrātiem. Ja no šādas vienlaicīgas lietošanas izvairīties nevar, ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, lai konstatētu BCRP substrāta palielinātu ekspozīciju vai tā blakusparādības.

Kuņģa skābumu mazinošu aktīvo vielu ietekme uz aumolertinibu

Lietojot kuņģa skābumu mazinošus līdzekļus, piemēram, famotidīnu vai omeprazolu, nav sagaidāmas klīniski nozīmīgas aumolertiniba ekspozīcijas izmaiņas. Aumseqa drīkst lietot vienlaicīgi ar kuņģa skābumu mazinošiem līdzekļiem, nepielāgojot zāļu devu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības Aumseqa lietošanas laikā. Pacientēm ārstēšanas ar Aumseqa laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jālieto kontracepcija ar augstu efektivitāti.

Aumseqa var pazemināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientēm jāiesaka izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar kombinētiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, tabletēm, plāksteriem, gredzeniem). Sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus, jāsniedz norādījumi kontracepcijas un Aumseqa vienlaicīgas lietošanas laikā un 4 nedēļas pēc Aumseqa lietošanas pārtraukšanas lietot alternatīvu kontracepcijas metodi (piemēram, nehormonālu intrauterīno sistēmu) vai papildu nehormonālās kontracepcijas līdzekli (piemēram, prezervatīvu).

Grūtniecība

Dati par aumolertiniba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo un attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Visām zālēm, kas iedarbojas uz EGFR, atbilstoši to darbības mehānismam piemīt spēja kaitēt auglim. Balstoties uz zāļu darbības mehānismu un prek্লīniskajiem datiem, Aumseqa nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai aumolertinibs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Ārstēšanas ar Aumseqa laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar Aumseqa pabeigšanas jāpārtrauc barošana ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem mātītēm tika novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav klīnisku datu par aumolertiniba ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aumseqa maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Daži pacienti ir ziņojuši par nogurumu un reiboni pēc Aumseqa lietošanas. Pacienti, kuriem rodas šie simptomi, ir jābrīdina, ka nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, līdz šie simptomi izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar Aumseqa ārstētām pētāmajām personām bija paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (ASAT) (40,4%), hiponatrēmija (37,2%), paaugstināts alanīnaaminotransferāzes līmenis (ALAT) (33%), paaugstināts KFK līmenis asinīs (31,7%), samazināts leukocītu skaits (30,6%), samazināts trombocītu skaits (29,4%), augšējo elpceļu infekcijas (23,3%) un

izsitumi (22,8%). Visbiežāk ziņotā ≥ 3 . pakāpes nevēlamā blakusparādība bija paaugstināts KFK līmenis asinīs (7,5%).

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija venozā trombembolija (4,2%), dziļāko elpceļu un plaušu infekcijas (2,8%) un urīnceļu infekcija (1,1%).

Nevēlamu blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta 2,2% pētāmo personu. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ ārstēšana tika pārtraukta, bija IPS, kas attīstījās 0,4% pētāmo personu.

Nevēlamu blakusparādību dēļ ārstēšana tika apturēta un deva tika samazināta attiecīgi 12,1% un 3,1% pētāmo personu. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ ārstēšana tika apturēta vai deva tika mazināta, bija paaugstināts KFK līmenis asinīs (attiecīgi 6,1% un 2,0% pētāmo personu); paaugstināta ALAT līmeņa dēļ zāļu lietošana tika apturēta 1,8% pētāmo personu.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā sadaļā sniegtie dati raksturo nevēlamās blakusparādības ar Aumseja ārstētām pētāmajām personām ar NSSPV ar EGFR mutāciju. 545 pētāmās personas Aumseja ieteicamajā devā 110 mg vienu reizi dienā saņēma divos daudzcentru pivotālos pētījumos: vienā 3. fāzes pētījumā kā pirmās izvēles ārstēšanu (HS-10296-03-01, AENEAS) un vienā 1./2. fāzes pētījumā iepriekš ārstētām pētāmajām personām (HS-10296-12-01, APOLLO) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 2. tabulā un uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm, MedDRA terminiem un biežumam, vispirms norādot biežākās blakusparādības.

Šeit izmantotā biežuma terminoloģija tiek definēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības ar Aumseja ārstētām pētāmajām personām

Orgānu sistēmu klase	MedDRA termins	Nevēlamās blakusparādības	
		Biežums, visas pakāpes	Biežums, ≥ 3 . pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas ^a	Ļoti bieži	Retāk
	Urīnceļu infekcijas ^b	Ļoti bieži	Retāk
	Apakšējo elpceļu un plaušu infekcija ^c	Bieži	Bieži
	Konjunktivīts ^d	Bieži	-
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipersensitivitāte	Bieži	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiponatrēmija ^{*e}	Ļoti bieži	Bieži
	Hipokalēmija ^{*f}	Ļoti bieži	Bieži
	Samazināta ēstgriba	Bieži	Retāk
	Hiperurikēmija	Bieži	-
Acu bojājumi	Sausā acs ^g	Bieži	-
	Neskaidra redze ^h	Bieži	-
	Diskomforts acīs ⁱ	Retāk	-
	Acis hiperēmija ^j	Retāk	-
	Anomāla sajūta acī ^k	Retāk	-
	Radzenes izmaiņas ^l	Retāk	-

Orgānu sistēmu klase	MedDRA termins	Nevēlamās blakusparādības	
		Biežums, visas pakāpes	Biežums, ≥ 3. pakāpe
	Plakstiņa tūska ^m	Retāk	-
Sirds funkcijas traucējumi	Sirds mazspēja ⁿ	Retāk	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^o	Bieži	Bieži
	Venozā trombembolija ^p	Bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus ^q	Ļoti bieži	-
	Intersticiāla plaušu slimība ^r	Bieži	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	Retāk
	Mutes ulcerācija ^s	Ļoti bieži	-
	Vemšana	Ļoti bieži	Retāk
	Slikta dūša	Bieži	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^t	Ļoti bieži	Retāk
	Nieze	Ļoti bieži	-
	Paronihija	Bieži	-
	Sausa āda	Bieži	-
	Dermatīts ^u	Bieži	-
	Eritēma ^v	Retāk	-
	Palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindroms	Retāk	-
	Folikulīts	Retāk	-
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs	Ļoti bieži	Bieži
	Rabdomiolīze	Bieži	Bieži
	Sāpes ekstremitātē	Bieži	Retāk
	Mialģija	Bieži	-
	Muskuļu vājums	Bieži	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs [*]	Ļoti bieži	Retāk
	Proteinūrija	Bieži	Retāk
Izmeklējumi	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (ASAT) [*]	Ļoti bieži	Bieži
	Samazināts leikocītu skaits ^{*w}	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (ALAT) [*]	Ļoti bieži	Bieži
	Samazināts trombocītu skaits ^{*x}	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ^{*y}	Ļoti bieži	Retāk
	QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā	Bieži	Retāk
	Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	-

Orgānu sistēmu klase	MedDRA termins	Nevēlamās blakusparādības	
		Biežums, visas pakāpes	Biežums, ≥ 3. pakāpe
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Bieži	Retāk
	Samazināts limfocītu skaits	Bieži	Bieži

Vienotie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*), 4.03. versija.

Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe tika novērtēta atbilstoši CTCAE, kas nosaka tālāk norādīto: 1. pakāpe – viegla, 2. pakāpe – vidēji smaga, 3. pakāpe – smaga, 4. pakāpe – dzīvībai bīstama, 5. pakāpe – nāve.

^a Ietver: akūts sinusīts, laringofaringīts, nazofaringīts, faringīts, rinīts, sinusīts, tonsilīts un augšējo elpceļu infekcija.

^b Ietver: cistīts, akūts pielonefīts, uretrīts un urīnceļu infekcija.

^c Ietver: atipiska pneimonija, bronhīts, pneimonija un strutainas krēpas.

^d Ietver: konjunktivīts un alerģisks konjunktivīts.

^e Ietver: pazemināts nātrija līmenis asinīs, hiponatrēmija*.

^f Ietver: pazemināts kālija līmenis asinīs, hipokalēmija*.

^g Ietver: sausā acs, kseroftalmija.

^h Ietver: redzes traucējumi un neskaidra redze.

ⁱ Ietver: acu sāpes un diskomforts acīs.

^j Ietver: acs hiperēmija, konjunktīvas hemorāģija un acs hemorāģija.

^k Ietver: anomāla sajūta acī un svešķermeņa sajūta acīs.

^l Ietver: radzenes eksfoliācija un radzenes apduļķojums.

^m Ietver: plakstiņa tūska un plakstiņa pietūkums.

ⁿ Ietver: sirds mazspēja, hroniska sirds mazspēja, samazināta izsviedes frakcija un plaušu tūska.

^o Ietver: paaugstināts asinsspiediens, hipertensija.

^p Ietver: dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija, ekstremitātes vēnu tromboze, smadzeņu infarkts un cerebrāla tromboze.

^q Ietver: klepus, produktīvs klepus un augšējo elpceļu klepus sindroms.

^r Ietver: bronhiolīts, intersticiāla plaušu slimība un pneimonīts.

^s Ietver: afoza čūla, sausa mute, glosodīnija, mutes ulcerācija, mutes dobuma sāpes, stomatīts un mēles ulcerācija.

^t Ietver: zāļu izraisīti izsitumi, papula, makula, izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, pustulozi izsitumi un nātrene.

^u Ietver: dermatīts un aknei līdzīgs dermatīts.

^v Ietver: eritēma un mezglainā eritēma.

^w Ietver: neitropēnija, samazināts neitrofilu skaits un samazināts leukocītu skaits*.

^x Ietver: samazināts trombocītu skaits* un trombocitopēnija.

^y Ietver: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs un hiperbilirubinēmija.

* Raksturo laboratorisko atražu nevis nevēlamo notikumu sastopamību.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par IPS 16 pētāmajām personām (2,9%), kuras tika ārstētas ar 110 mg Aumseqa. Tika ziņots par vienu IPS gadījumu ar letālu iznākumu. Laika līdz IPS sākumam mediāna bija 124 dienas (diapazons: 2–932 dienas). Laika līdz IPS izzušanai mediāna bija 41 diena (diapazons: 14–702 dienas). Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Sirds mazspēja

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par sirds mazspēju 4 pētāmajām personām (0,7%). Divām pētāmajām personām (0,4%) tika ziņots par ≥ 3. pakāpes sirds mazspēju. Laika līdz jebkuras pakāpes sirds mazspējas sākumam mediāna bija 249 dienas (diapazons: 84–381 diena), un laika līdz izzušanai mediāna bija 35 dienas (diapazons: 22–160 dienas). Viena pētāmā persona ar sirds mazspēju mira no plaušu tūskas un kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas hemorāģijas. Četrām pētāmajām personām (0,7%) KKIF pazeminājās par ≥ 10% līdz absolūtajai vērtībai < 50%. Devīnpadsmit pētāmajām personām (3,5%) KKIF pazeminājās par ≥ 15%, bet KKIF absolūtā vērtība saglabājās ≥ 50%. Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

QTc intervāla pagarināšanās

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par QT intervāla pagarināšanos 51 pētāmajai personai (9,4%), kura tika ārstēta ar 110 mg Aumseqa. 4 pētāmajām personām (0,7%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Laika līdz jebkuras pakāpes QT intervāla pagarināšanās sākumam mediāna bija 22 dienas (diapazons: 1–839 dienas), un laika līdz izzušanai mediāna bija 100 dienas (1–1068 dienas). Septiņām pētāmajām personām (1,3%) notikumi bija simptomātiski, un no tiem 4 (0,7%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Ziņotie simptomātiskie notikumi bija sirdsdarbības apstāšanās, kardiopulmonāla

apstāšanās, pēkšņa kardiāla nāve, sinkope (n = 2) un ventrikulāra aritmija (n = 2). Laika līdz sinkopes un ventrikulāras aritmijas sākumam mediāna bija attiecīgi 204 dienas un 252 dienas. Divas pētāmās personas ar QT intervāla pagarināšanos mira: 1 mira no pēkšņas kardiālas nāves, un 1 mira no kardiopulmonālas apstāšanās. 5 pētāmajām personām (0,9%) maksimālais absolūtais QTcF intervāls bija > 500 msek., un 23 pētāmajām personām (4,2%) QTcF maksimālās izmaiņas no sākotnējā rādītāja bija > 60 msek. Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Caureja

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par caureju 72 pētāmajām personām (13,2%), kuras tika ārstētas ar 110 mg Aumseqa. 4 pētāmajām personām (0,7%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Laika līdz jebkuras pakāpes caurejas sākumam mediāna bija 27 dienas (diapazons: 1–1046 dienas), un laika līdz izzušanai mediāna bija 13 dienas (1–846 dienas). Trīs pētāmajām personām (0,6%) attīstījās smagas nevēlamās blakusparādības saistībā ar caureju. 1 pētāmajai personai tika ziņots par kālija līdzsvara traucējumiem. Sešām pētāmajām personām tika ziņots par 3. pakāpes hipokalēmiju. Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

Paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs un rabdomiolīze

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par paaugstinātu KFK līmeni asinīs 173 pētāmajām personām (31,7%), kuras tika ārstētas ar 110 mg Aumseqa. 41 pētāmajai personai (7,5%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Laika līdz jebkuras pakāpes KFK līmeņa asinīs paaugstināšanās sākumam mediāna bija 64 dienas (diapazons: 1–926 dienas), un laika līdz izzušanai mediāna bija 215 dienas (4–1156 dienas). 1 pētāmajai personai (0,2%) paaugstināta KFK līmeņa asinīs dēļ ārstēšana tika pārtraukta. Paaugstināta KFK līmeņa asinīs notikumi tika vērtēti kā rabdomiolīze, ja notikumi atbilda 3. pakāpei un personai bija ar muskuļiem saistīti simptomi, vai, ja notikumi atbilda 4. pakāpei ar muskuļiem saistītiem simptomiem vai bez tiem. Tika novērtēts, ka kopā 14 pētāmajām personām (2,6%), kuras tika ārstētas ar 110 mg Aumseqa, attīstījās rabdomiolīze. Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par aknu disfunkciju 204 pētāmajām personām (37,4%), kuras tika ārstētas ar 110 mg Aumseqa. 20 no šīm pētāmajām personām (3,7%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Laika līdz jebkuras pakāpes aknu disfunkcijas sākumam mediāna bija 44 dienas (diapazons: 1–841 diena), un laika līdz izzušanai mediāna bija 62 dienas (2–1036 dienas). Par ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 118 (21,7%) un 110 (20,2%) pētāmajām personām. Tika ziņots par ≥ 3. pakāpes ASAT līmeņa paaugstināšanos trīspadsmit pētāmajām personām (2,4%), un tika ziņots par ≥ 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanos 5 pētāmajām personām (0,9%). Tika ziņots par ≥ 3. pakāpes zāļu izraisītu aknu bojājumu vienai pētāmajai personai (0,2%); laiks līdz sākumam bija 8 dienas, un laiks līdz izzušanai bija 6 dienas. Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Venozā trombembolija (VTE)

Klīniskajos pētījumos (N = 545) tika ziņots par VTE (tajā skaitā dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un ekstremitātes vēnu trombozi) 39 pētāmajām personām (7,2%), kuras tika ārstētas ar 110 mg Aumseqa. 17 pētāmajām personām (3,1%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Laika līdz jebkuras pakāpes VTE sākumam mediāna bija 229 dienas (diapazons: 8–1087 dienas), un laika līdz izzušanai mediāna bija 142 dienas (7–830 dienas). Tika ziņots par plaušu emboliju 21 pētāmajai personai (3,9%), un 15 (2,8%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Tika ziņots par ekstremitātes vēnu trombozi 16 pētāmajām personām (2,9%), un 2 (0,4%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Tika ziņots par dziļo vēnu trombozi 9 pētāmajām personām (1,7%), un 1 (0,2%) notikums atbilda ≥ 3. pakāpei. Turklāt tika ziņots par smadzeņu infarktu un cerebrālu trombozi attiecīgi 4 (0,7%) un 1 (0,2%) pētāmajai personai, un 3 (0,6%) notikumi atbilda ≥ 3. pakāpei. Specifiskus ieteikumus skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par Aumsega nejašu pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Augstākā pētītā deva bija 260 mg vienu reizi dienā. Aumsega 260 mg devas un lielāku devu iespējamā toksicitāte nav zināma. Novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot 260 mg devu, bija galvenokārt slikta dūša un anēmija.

Aumsega pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas. Ja notiek pārdozēšana vai ir aizdomas par to, pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšana ar Aumsega ir jāaptur, un jānodrošina simptomātiska ārstēšana atbilstoši klīniskajam stāvoklim.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EB11.

Darbības mehānisms

Aumolertinibs ir neatgriezenisks, mazas molekulas EGFR tirozīnkināzes inhibitors (TKI) ar inhibējošu iedarbību pret EGFR TKI sensitizējošām mutācijām (attiecīgi EGFR 19. eksona (Ex19Del) delēciju un EGFR L858R) un EGFR TKI rezistences mutāciju (EGFR T790M). Aumolertiniba galvenais aktīvais metabolīts HAS-719 uzrādīja aumolertinibam līdzīgu darbības profilu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Antiproliferācijas aktivitāte

In vitro pētījumos tika pierādīts, ka aumolertinibs iedarbīgi inhibēja vēža šūnu līniju ar EGFR T790M mutāciju proliferāciju, tajā skaitā NCI-H1975 (T790M/L858R) un PC9-GR (T790M/Del19), un IC50 bija attiecīgi 3,3 nM un 2,7 nM. Aumolertinibs arī iedarbīgi inhibēja vēža šūnu līniju ar EGFR aktivējošām mutācijām proliferāciju, tajā skaitā HCC827 (EGFR Del19) un PC9 (EGFR Del19), un IC50 bija attiecīgi 3,3 nM un 4,1 nM. Aumolertinibs vāji inhibēja vēža šūnu līnijas A431 ar savvaļas tipa EGFR proliferāciju, un IC50 bija 596,6 nM.

In vivo peļu ksenotransplantātu modeļos ar EGFR T790M/L858R un EGFR aktivizējošu mutāciju aumolertinibs izraisīja audzēja sarukšanu. Turpretī A431 ksenotransplantāta modelī ar savvaļas tipa EGFR aumolertinibs uzrādīja minimālu audzēja augšanas inhibīciju.

Ietekme uz QTc intervāla garumu

Aumsega spēja pagarināt QTc intervālu tika novērtēta 49 pētāmajām personām, kuras saņēma Aumsega. Lai novērtētu Aumsega ietekmi uz QTc intervālu, tika veiktas sērijveida EKG sākotnējā stāvoklī, pēc vienas devas lietošanas un stabilā stāvoklī. Koncentrācijas-QT intervāla analīze prognozēja, ka, lietojot 110 mg, QTc intervāls pagarināsies par 9,06 msek. ar augšējo robežu 11,01 msek. (90% ticamības intervāls (TI)).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš neārstētas pētāmās personas ar lokāli izplatītu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR mutāciju 3. fāzes pētījumā (HS-10296-03-01, AENEAS)

Aumsega efektivitāte un drošums pētāmo personu ārstēšanā ar lokāli izplatītu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR TKI sensitizējošām mutācijām, kuras nebija saņēmušas sistēmisku ārstēšanu, tika novērtēts Ķīnā veiktā randomizētā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā daudzcentru 3. fāzes pētījumā (AENEAS).

Kritērijs dalībai bija vienas no divām biežāk sastopamajām EGFR mutācijām, kas saistītas ar EGFR TKI jutīgumu (Ex19Del un/vai L858R), atklāšana audzēja audu paraugos vai asins paraugos¹.

Kopā 429 pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 un saņēma Aumseqa (110 mg vienu reizi dienā, n = 214) vai gefitinibu (250 mg vienu reizi dienā, n = 215). Katrs ārstēšanas cikls ilga 21 dienu, un starp cikliem nebija pārtraukumu (t.i., zāļu lietošana bija nepārtraukta). Randomizācija bija stratificēta pēc EGFR mutācijām (Ex19Del vai L858R) un metastāžu smadzenēs esamības sākotnēji (ir vai nav). Pētāmās personas ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nepieņemamam riskam pacienta veselībai vai līdz persona brīvprātīgi izstājās no pētījuma. Pacientiem, kuri saņēma gefitinibu, pēc slimības progresēšanas bija ļauts mainīt ārstēšanu un atklātā veidā saņemt Aumseqa, ja testētajos audzēja paraugos bija atklāta T790M mutācija.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka novērtēta dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS). Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* – ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* – DoR).

AENEAS pētījuma vispārējās populācijas sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija šāds: vecuma mediāna (59,3 gadi), vecums ≥ 65 gadi (31,5%), sievietes (62,7%), smēķēšana (nekad nav smēķējuši) (69,9%), aziāti (100%), IIIB audzēja stadija (6,8%), IV audzēja stadija (93,2%), audzēja veids: adenokarcinoma (98,1%), Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) veikspējas statusa (*Performance Status* – PS) novērtējums 1 (74,8%), metastāzes CNS (26,8%). No pētījumā iekļautajiem pacientiem 65,5% bija Ex19Del mutācija, un 34,5% bija L858R mutācija. Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums ārstēšanas grupās bija līdzsvarots.

Primārās analīzes rezultātos (dati apkopoti 2021. gada 15. janvārī) Aumseqa uzrādīja statistiski un klīniski nozīmīgu pētnieka novērtētas PFS uzlabojumu salīdzinājumā ar gefitinibu (mediāna attiecīgi 19,1 mēnesis un 9,7 mēneši; riska attiecība (*hazard ratio* – HR) = 0,46, 95% TI: 0,36, 0,59; $p < 0,0001$). Primārās analīzes brīdī novērošanas ilguma mediāna Aumseqa grupā bija 20,5 mēneši un gefitiniba grupā – 20,7 mēneši.

Ar datu apkopošanas brīdi 2021. gada 6. augusts tika veikta atjaunināta analīze, un tā atbilda primārās analīzes rezultātiem. Novērošanas laika mediāna aumolertiniba grupā bija 26,2 mēneši un gefitiniba grupā – 26,3 mēneši.

3. tabulā ir sniegti pētnieka novērtētas PFS, ORR un DoR atjauninātie dati.

3. tabula. AENEAS pētījuma efektivitātes rezultāti atbilstoši pētnieka novērtējumam

Efektivitātes parametrs	Aumsega	Gefitinibs
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Pētāmo personu, kurām attīstījās notikumi, skaits (%)	124 (57,9)	171 (79,5)
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	19,8 (17,7, 23,4)	9,7 (8,3, 12,5)
HR (95% TI) ^[1]	0,45 (0,35, 0,57)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs [‡]		
ORR, % (95% TI)	74,8 (68,4, 80,4)	72,1 (65,6, 78,0)
Pilnīga atbildes reakcija (%)	1 (0,5)	1 (0,5)
Daļēja atbildes reakcija (%)	159 (74,3)	154 (71,6)
Atbildes reakcijas ilgums [‡]		

¹ Mutāciju EGFR gēna 18., 19., 20. un 21. eksonā atklāšanai audu un plazmas paraugos tika izmantots tests cobas[®] EGFR Mutation Test v2. Lai palīdzētu ārstēšanai ar EGFR tirozīnkināzes inhibitoriem atlasīt pētāmās personas ar NSŠPV, kā kompanjondiagnostics rīks tika izmantots reālā laika polimerāzes ķēdes reakcijas (PKR) tests.

Efektivitātes parametrs	Aumseqa	Gefitinibs
DoR mediāna mēnešos (95% TI)	19,2 (15,5, 22,1)	8,3 (6,9, 11,1)

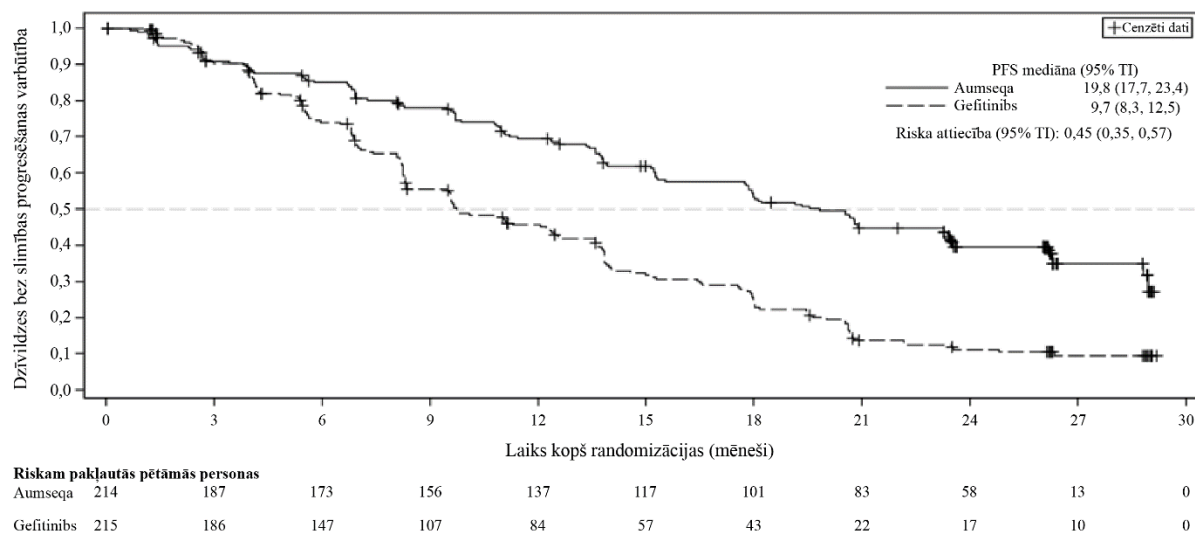
Piezīme: [1] stratificēts cox proporcionālo risku modelis.

TI – ticamības intervāls, HR (*hazard ratio*) – riska attiecība, NA (*not applicable/available*) – nav piemērojams/pieejams

‡ Dati par ORR un DoR ir balstīti uz neapstiprinātu atbildes reakciju.

1. attēlā ir redzama pētījuma AENEAS pētnieka novērtētas PFS Kaplana-Meijera līkne.

1. attēls. Pētījuma AENEAS pētnieka novērtētas dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) Kaplana-Meijera novērtējums*§



*Pilna analīzes kopa (*full analysis set – FAS*)

§. Datu apkopošanas brīdis: 2021. gada 6. augusts

Nākamajā analīzē ar datu apkopošanas brīdi 2022. gada 30. septembris mirušas bija kopumā 109 pētāmās personas (50,9%) ārstēšanas ar aumolertinibu grupā un 126 pētāmās personas (58,6%) ārstēšanas ar gefitinibu grupā. OS mediāna atjauninātajā datu apkopošanas brīdī aumolertiniba grupā bija 39,16 mēneši, un gefitiniba grupā – 31,15 mēneši.

CNS analīze (post-hoc)

No 429 pētāmajām personām 106 pētāmajām personām (51 Aumseqa grupā un 55 gefitiniba grupā) sākotnēji bija atklātas metastāzes smadzenēs, ko apstiprināja neatkarīga pārbaudes komiteja (*independent review committee – IRC*). Šajā pētāmo personu grupā, izņemot 7 pētāmās personas, kuras 3 mēnešu laikā pirms pētījuma ārstēšanas sākšanas saņēma staru terapiju (ST), ORR Aumseqa grupā bija 60,4% (95% TI: 45,3, 74,2), salīdzinot ar 47,1% (95% TI: 32,9, 61,5) gefitiniba grupā.

Iepriekš ārstētas pētāmās personas ar lokāli izplatītu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR mutāciju 1./2. fāzes pētījumā HS-10296-12-01 (APOLLO)

HS-10296-12-01 (APOLLO) pētījumā, 3. posma (devas pagarinājuma), atklātā, vienas grupas pētījumā, tika novērtēts Aumseqa ieteicamajā devā 110 mg vienu reizi dienā drošums un efektivitāte pētāmajām personām ar pozitīvu T790M mutāciju. Pētāmajām personām bija jābūt pozitīvai T790M mutācijai, kas atklāta, veicot testēšanu centrālajā laboratorijā² ar biopsijas paraugu, kas iegūts pēc slimības progresēšanas pēc nesenākās ārstēšanas ar EGFR TKI. Efektivitātes primārais mērķa kritērijs bija ICR novērtēts ORR.

² Mutāciju EGFR gēna 18., 19., 20. un 21. eksonā atklāšanai audu un plazmas paraugos tika izmantots tests cobas® EGFR Mutation Test v2. Lai palīdzētu ārstēšanai ar EGFR tirozīnkināzes inhibitoriem atlasīt pētāmās personas ar NSŠPV, kā kompanjondiagnostics rīks tika izmantots reālā laika polimerāzes ķēdes reakcijas (PKR) tests.

Pētāmās personas (n = 244) vecumā no 27 līdz 87 gadiem (mediāna 61,0 gads; 37,3% pētāmo personu vecumā ≥ 65 gadi) saņēma Aumseqa vienu reizi dienā. No tām 142 (58,2%) bija sievietes un 102 (41,8%) bija vīrieši, 178 (73,0%) nekad nebija smēķējušas, 4 bija aktīvi smēķētāji (1,6%), un 62 (25,4%) bija atmetušas smēķēšanu. Visu pētāmo personu audzējiem bija T790M mutācija, tajā skaitā 155 pētāmajām personām (63,5%) bija 19. eksona delēcija, 85 pētāmajām personām (34,8%) bija L858R mutācija, un 4 pētāmajām personām (1,6%) bija citas EGFR mutācijas. Astoņdesmit piecām pētāmajām personām (34,8%) ECOG PS vērtējums bija 0, un 159 (65,2%) vērtējums bija 1. Deviņdesmit pētāmajām personām (36,9%) bija metastāzes smadzenēs.

Primārajā analizē IRC novērtētais ORR bija 65,6% (95% TI: 59,2, 71,5). Pēc papildu ilgtermiņa novērošanas 31 mēneša garumā pēc primārās analīzes IRC novērtētais ORR bija 68,9% (95% TI: 62,6, 74,6). Ilgtermiņa analizēs ziņotais DoR atbilstoši IRC novērtējumam bija 15,1 mēnesis (95% TI: 12,9, 16,6).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Aumseqa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientu ar plaušu vēzi ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas aumolertinibs tika ātri absorbēts, un tā maksimālās koncentrācijas plazmā mediāna tika sasniegta 4–6 stundas pēc vienas un vairāku devu lietošanas. Tā primārā aktīvā metabolīta HAS-719 maksimālās koncentrācijas plazmā mediāna tika noteikta no 4 līdz 6 stundām pēc devas lietošanas pēc vairāku devu lietošanas. Devu diapazonā no 55 līdz 220 mg aumolertiniba un HAS-719 ekspozīcija (AUC) un C_{max} palielinājās nedaudz mazāk nekā proporcionāli. Aumolertiniba stabila stāvokļa koncentrācijas tika sasniegtas 8 dienās, un pēc zāļu lietošanas vienu reizi dienā AUC palielinājās aptuveni 1,8 reizes. HAS-719 līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 15 dienās, un pēc aumolertiniba lietošanas vienu reizi dienā AUC palielinājās aptuveni 4,6 reizes.

Aumolertiniba un HAS-719 vairāku devu farmakokinētikas (FK) parametri ir sniegti 5. tabulā.

5. tabula. Aumolertiniba un HAS-719 vairāku devu FK rādītāji pēc 110 mg aumolertiniba iekšķīgas lietošanas pieaugušajiem ar NSŠPV

Rādītājs*	Aumolertinibs Vidējais (% CV) (N = 237)	HAS-719 Vidējais (% 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)

* Balstoties uz 1./2. fāzes pētījuma 3. posma, devas pagarinājuma posma, beznodalījumu analīzi
 AUC_{tau} – laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes no nulles līdz dozēšanas intervāla beigām, C_{max} – maksimālā koncentrācija, C_{min} – zemākā koncentrācija, CV – variācijas koeficients

Uztura ietekme

Balstoties uz klīnisko FK pētījumu, uzturs klīniski nozīmīgi nemaina aumolertiniba biopieejamību (AUC palielinājās par 20% (90% TI: 10, 30) bez C_{max} izmaiņām).

Izkliede

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aumolertiniba izklijes šķietamais tilpums pētāmajām personām ar NSŠPV līdzsvara koncentrācijā bija 875 l. Aumolertiniba un HAS-719

saistība ar plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir augsta ($\geq 99,5\%$). Tika pierādīts, ka klīniski nozīmīgās koncentrācijās *in vitro* aumolertinibs saistās gan ar albumīnu, gan ar α skābo glikoproteīnu neatkarīgi no koncentrācijas. Aumolertiniba asins/plazmas attiecība cilvēkiem bija < 1 , norādot uz ierobežotu iekļūšanu eritrocītos.

Biotransformācija

Aumolertinibu galvenokārt metabolizē citohroma P450 izoenzīms CYP3A4 un mazākā mērā CYP3A5, CYP1A2 un CYP2A6. HAS-719 ir aktīvs galvenais cirkulējošais metabolīts, kas veidojas N-demetilācijas rezultātā.

Eliminācija

Pēc aumolertiniba 110 mg devas vienreizējas iekšķīgas lietošanas cilvēkiem aptuveni 85% no lietotās devas tika izvadīta ar fēcēm aumolertiniba un tā metabolītu veidā, un aptuveni 5% no devas tika izvadīti ar urīnu. Aumolertiniba un HAS-719 vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi aptuveni 31 un 55 stundas.

Cita informācija par zāļu savstarpējo mijiedarbību (DDI)

Mijiedarbība ar transportieru olbaltumvielām

In vitro pētījumos ir noskaidrots, ka aumolertinibs nav OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 un MATE2-K substrāts.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, aumolertinibs neinhibēja OATP1B3, OAT3, MATE2-K vai žults sāļu izvadīšanas sūkni (*bile salt export pump* – BSEP). Aumolertinibs ir organisko anjonu transportēšanas polipeptīda (*organic anion transporting polypeptide* – OATP) 1B1, organisko anjonu transportiera (OAT) 1 un OCT2 vājš inhibitors *in vitro*. Ņemot vērā aumolertiniba C_{max} pēc 110 mg devas vienu reizi dienā lietošanas, nav sagaidāms, ka aumolertiniba un OAT1B1, OAT1 un OCT2 substrātu zāļu savstarpējā mijiedarbība ir klīniski nozīmīga.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, aumolertinibs ir P-gp un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) substrāts.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, aumolertinibs ir BCRP inhibitors, tomēr, ņemot vērā fizioloģijā balstītas farmakokinētikas (*physiologically based pharmacokinetic* -PBPK) analīzi, nav sagaidāms, ka aumolertiniba un BCRP substrātu savstarpējā mijiedarbība ir klīniski nozīmīga.

Mijiedarbība ar zāles metabolizējošiem enzīmiem

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, aumolertinibs neinhibēja galvenos cilvēka citohroma P450 enzīmus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4 (2 substrāti)).

In vitro aumolertinibs ierosināja CYP1A2 ekspresiju, tomēr nav sagaidāms, ka šī iedarbība ir klīniski nozīmīga. *In vitro* aumolertinibs ierosināja CYP3A4 ekspresiju, un aumolertinibs bija no laika atkarīgs CYP3A4 inhibitors. Klīniskajā pētījumā aumolertinibs par aptuveni 27% samazināja midazolāma (jutīga CYP3A4 substrāta) iedarbību, tādēļ tas ir uzskatāms par vāju CYP3A4 induktoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tika noskaidrots, ka aumolertinibs ir UGT1A1 un UGT2B7 inhibitors *in vitro*. Ņemot vērā C_{max} koncentrāciju stabilā stāvoklī pēc 110 mg dienas devas lietošanas, tas visticamāk nav klīniski nozīmīgi. Nevar izslēgt mijiedarbību zarnu traktā, tomēr tās klīniskā ietekme nav zināma.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums, ķermeņa masa un etniskā izcelsme

Populācijas FK analizē netika atklātas klīniski nozīmīga saistība starp iedarbību līdzsvara koncentrācijā (AUC_{ss}) un pacienta vecumu (diapazons: 27–89 gadi), dzimumu (60% sievietes), etnisko izcelsmi un ķermeņa masu (diapazons: 37–106 kg).

Pētījumos lielākā daļa veselo brīvprātīgo un pētāmo personu bija Ķīnas haņu etniskās izcelsmes. Tomēr dati no vienas devas FK pārejas pētījuma veseliem brīvprātīgajiem neatklāja klīniski nozīmīgas aumolertiniba FK atšķirības starp ķīniešu izcelsmes un citas izcelsmes pētāmajām personām (tajā skaitā baltādainajiem, melnādainajiem/afroamerikāņiem un spāņu/Latīņamerikas izcelsmes cilvēkiem). Papildu līdzsvara koncentrācijas FK pētījumā eiropiešu pētāmajām personām ar NSSPV netika atklātas klīniski nozīmīgas aumolertiniba un tā metabolīta HAS-719 FK atšķirības starp ķīniešu izcelsmes un citas izcelsmes (baltādainajām) pētāmajām personām.

Aknu darbības traucējumi

Metabolisms aknās ir galvenais aumolertiniba klīrensa ceļš, un CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas katalizē aumolertiniba biotransformāciju. Klīniskajos pētījumos, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem kontroles grupā, pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem C_{max} un AUC samazinājās par attiecīgi ne vairāk kā 54% un 31%, un pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem – attiecīgi par 64% un 50%. Tomēr netika novērotas klīniski nozīmīgas nesaistīta aumolertiniba iedarbības izmaiņas pētāmajām personām ar viegliem (*Child-Pugh A* klase), vidēji smagiem (*Child-Pugh B* klase) un smagiem (*Child-Pugh C* klase) aknu darbības traucējumiem.

Balstoties uz populācijas FK analīzi, netika atklāta aknu darbības (vērtējot aknu darbības marķierus ASAT, ALAT, albumīnu, kopējo bilirubīnu un Nacionālā vēža institūta Orgānu disfunkcijas darba grupas (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* – NCI-ODWG) aknu darbības traucējumu kategoriju) ietekme uz aumolertiniba iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka aumolertiniba nieru klīrenss ir niecīgs. Tādēļ nav sagaidāms, ka samazināta nieru darbība ietekmēs aumolertiniba FK.

Populācijas FK analizē aumolertiniba un HAS-719 iedarbība bija līdzīga pētāmajām personām ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min.), pētāmajām personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($30 \leq CL_{Cr} \leq 60$ ml/min.) un pacientiem ar normālu nieru darbību ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min.). Aumolertinibs nav novērtēts pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{Cr} < 30$ ml/min.) vai terminālu nieru slimību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un/vai suņiem galvenās novērotās atrades ietvēra ietekmi uz ādu, kuņģa un zarnu traktu, mutes dobumu, acīm, tēviņu krūts dziedzeriem, aknām un plaušām, kas atbilst EGFR inhibīcijas farmakoloģijai. Novērotās atrades neuzrādīja nekādas drošuma robežas, kas saistītas ar klīniski nozīmīgu iedarbību. Mērķorgānu toksicitāte panesamās devās kopumā bija vai nu pilnībā, vai daļēji atgriezeniska hroniskās toksicitātes atjaunošanās fāzes laikā vai tās beigās.

Neklīniskie dati norāda, ka aumolertinibs un tā metabolīts (HAS-719) inhibē h-ERG kanālu un QTc intervālu pagarinošo iedarbību nevar izslēgt (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Kancerogenitātes pētījumi ar aumolertinibu nav veikti. *In vitro* pētījumu rezultāti norādīja, ka nav sagaidāms, ka aumolertinibs ir fototoksisks.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurku fertilitātes pētījumā, devu lietošanu sākot pirms implantācijas, lietojot devu 100 mg/kg tika novērots samazināts dzelteno ķermeņu, implantācijas vietu un dzīvu augļu vidējais skaits, kā arī

lielāks pēcimplantācijas zaudējumu skaits. Netika novērotas ar ārstēšanu saistītas izmaiņas spermas rādītājos. Ņemot vērā arī dažus publicētos datus, kuros ziņots par pazeminātu fertilitāti pelēm bez EGFR ekspresijas, ārstēšana ar aumolertinibu varētu ietekmēt sieviešu fertilitāti. Iedarbības līmenis, lietojot 30 mg/kg devu, kam nav pierādīta ietekme uz žurku fertilitāti, ir salīdzināms ar iedarbības līmeni, kas tiek sasniegts pacientiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu.

Embriju-augļu attīstības pētījumā žurkām netika novērota ar aumolertinibu saistīta ietekme uz embrija-augļa attīstību, lietojot devas līdz 100 mg/kg (atbilst iedarbībai, kas ir 3,4 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot maksimālo ieteicamo devu).

Embriju- augļu attīstības pētījumā trušiem dzīvniekiem saņēma devas no 5 līdz 30 mg/kg/dienā, kas atbilst iedarbības līmenim, kas ir zemāks (0,1–0,6 reizes) par to, kas tiek sasniegts pacientiem, kuri lieto maksimālo ieteicamo devu. Toksicitāte mātītēm tika novērota visu devu līmeņos. Sevišķi mātītes nāve un spontāns aborts tika novērots, lietojot devu ≥ 15 mg/kg, un priekšlaicīgas dzemdības notika, lietojot devu 30 mg/kg. Augļa nāve tika novērota visu devu līmeņos, un dzīvo augļu skaita samazinājums tika novērots, lietojot devu 30 mg/kg. Izmeklējot augļus, tika atklāta ar ārstēšanu saistīta ietekme uz augļa krūšu kaula attīstību (samazināts osifikācijas ātrums, lietojot visas devas, un samazināts krūšu kaula segmentu skaits, lietojot devu ≥ 15 mg/kg), kā arī artēriju sazarotānās anomālijas palielināšanās (visām devām).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Nātrija cietes glikolāts (a tips)
Laktoze
Nātrija stearilfumarāts (E485)
Magnija stearāts (E572)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu, ar karstuma indukcijasmetodi noslēgtu alumīnija aizdari, ievietotu silikagela desikanta tvertni un baltu polipropilēna (PP) vāciņu.

Katrā pudelē ir 60 apvalkotās tabletes.

Katrā kastītē ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/2006/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN

Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aumseqa 55 mg apvalkotās tabletes
aumolertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur aumolertiniba mesilātu, kas atbilst 55 mg aumolertiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu un neizņemt to no pudeles.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/2006/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

aumseqa 55 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aumseqa 55 mg apvalkotās tabletes
aumolertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur aumolertiniba mesilātu, kas atbilst 55 mg aumolertiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
79539 Loerrach, Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/2006/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Aumseqa 55 mg apvalkotās tabletes aumolertinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aumseqa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aumseqa lietošanas
3. Kā lietot Aumseqa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aumseqa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aumseqa un kādam nolūkam to lieto

Aumseqa satur aktīvo vielu aumolertinibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteīnkināzes inhibitoriem un ko lieto vēža ārstēšanai. Aumseqa lieto, lai ārstētu pieaugušos ar nesīkšūnu plaušu vēzi ar noteiktām izmaiņām (mutācijām) gēnā, kas kodē EGFR (*epidermal growth factor receptor*, epidermālā augšanas faktora receptoru).

Aumseqa lieto, ja vēzis ir lokāli izplatīts vai izplatījies uz citām ķermeņa daļām. To var lietot:

- kā pirmās zāles, ko Jūs saņemat vēža ārstēšanai, ja vēzim ir mutācijas, ko sauc par EGFR aktivizējošām mutācijām; vai
- ja Jums iepriekš jau ir veikta ārstēšana ar citiem proteīnkināzes inhibitoriem, un vēzim ir EGFR T790M mutācija.

Kā Aumseqa darbojas

Plaušu vēža šūnās EGFR olbaltumviela gēnu mutāciju dēļ bieži ir pārmērīgi aktīva, un tas izraisa vēža šūnu nekontrolētu augšanu. Aumseqa darbojas, bloķējot EGFR, ja tam ir specifiskas mutācijas. Tas var palīdzēt palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu. Tas var palīdzēt arī mazināt audzēja izmēru.

Ja Jums ir jautājumi par to, kā šīs zāles darbojas vai kāpēc Jums tika parakstītas šīs zāles, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Aumseqa lietošanas

Nelietojiet Aumseqa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aumolertinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir vai iepriekš ir bijuši:
 - o sirds ritma traucējumi, piemēram, neparasti ātra vai neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos;

- neparasti ātrs vai neregulārs sirds ritms asinsradiniekiem vai ja asinsradiniekam ir bijusi pēkšņa nāve sirdsdarbības problēmu dēļ.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aumsega lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums iepriekš ir bijis plaušu iekaisums;
- Jums ir bijušas sirds problēmas vai paaugstināts asinsspiediens – ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs;
- Jums ir bijis asins receklis asinsvadā;
- Jums ir bijusi nieru vai aknu slimība – ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, cik labi darbojas Jūsu nieres un aknas, un var turpināt to uzraudzību ārstēšanas laikā.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts par to), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja zāļu lietošanas laikā:

- Jums pēkšņi rodas apgrūtināta elpošana ar klepu vai drudzi;
- Jums ir ātra vai neregulāra sirdsdarbība, reibonis, apreibums, diskomforts krūškurvī, elpas trūkums vai ģībonis;
- Jums ir spēcīga caureja vai vemšana;
- Jums ir neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums, grūtības kustināt rokas vai kājas, tumšs tējas krāsas urīns vai samazināta urinēšana. Tās varētu būt smaga muskuļu iekaisuma pazīmes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Aumsegu bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, vai Aumsega ir drošs un efektīvs cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Aumsega

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tās ietver arī augu izcelsmes zāles un bezrecepšu zāles. Tas ir svarīgi, jo Aumsega var ietekmēt citu zāļu darbību. Citas zāles var arī ietekmēt Aumsega darbību.

Aumsega var ietekmēt tālāk norādīto zāļu iedarbību un/vai pastiprināt šo zāļu blakusparādības, vai šīs zāles var ietekmēt Aumsega blakusparādības. Vaicājiet ārstam vai farmaceitam par zālēm, kuras lietojat, īpaši tālāk norādītajām:

- verapamils – lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai un sāpju krūškurvī kontrolēšanai;
- posakonazols, itraconazols, vorikonazols, ketokonazols, flukonazols – lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ritonavīrs, kobicistats, nelfinavīrs, lopinavīrs – lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- klaritromicīns – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- dabigatrans – lieto asins recekļu veidošanās novēršanai;
- feksofenadīns – lieto alerģijas simptomu ārstēšanai;
- digoksīns – lieto neregulāras sirdsdarbības vai citu sirds problēmu gadījumā;
- kolhicīns – lieto podagras simptomu mazināšanai;
- nefazodons – lieto depresijas ārstēšanai;
- metformīns – lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

Tālāk norādītās zāles var mazināt Aumsega iedarbību. Vaicājiet ārstam vai farmaceitam par zālēm, kuras lietojat:

- fenitoīna nātrija sāls, karbamazepīns, fenobarbitāls – lieto krampju ārstēšanai;
- rifampicīns, rifabutīns – lieto tuberkulozes un bakteriāla meningīta ārstēšanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- bosentāns – lieto augsta asinsspiediena plaušās ārstēšanai;
- mitotāns – lieto Kušinga slimības ārstēšanai;

- efavirenz – lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai.

Ja lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm, pastāstiet par to ārstam pirms Aumseqa lietošanas. Jūsu ārsts ar Jums pārrunās piemērotas ārstēšanas iespējas.

Aumseqa kopā ar uzturu un dzērienu

Aumseqa lietošanas laikā jāizvairās no greipfrūtu sulas dzeršanas, jo tā var pastiprināt blakusparādības.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Tā kā, iespējams, pastāv risks, ka Aumseqa kaitē nedzimušam bērnam, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar Aumseqa beigām Jums jālieto efektīva kontracepcija. Tas nepieciešams, jo šīs zāles noteiktu laiku var saglabāties organismā.

Aumseqa var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālās kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Pārrunājiet ar ārstu vispiemērotākās kontracepcijas metodes.

Ja Jums ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu. Ārsts kopā ar Jums izlems, vai Jums jāturpina Aumseqa lietošana.

Barošana ar krūti

Šo zāļu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. To nedrīkst darīt, jo nav zināms, vai zāles izdalās pienā un vai pastāv risks bērnam. Ārstēšanas ar Aumseqa laikā un līdz 4 nedēļām pēc ārstēšanas ar Aumseqa pabeigšanas jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Aumseqa ir maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums var rasties nogurums un reibonis. Ja Jums rodas nogurums un/vai reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz simptomi izzūd.

Aumseqa satur laktozi

Aumseqa satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aumseqa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) dienas devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aumseqa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz zāļu lietot

Ieteicamā deva ir divas 55 mg tabletes vienu reizi dienā.

Ja nepieciešams, ārsts var samazināt devu līdz vienai 55 mg tabletei vienu reizi dienā vai uz laiku apturēt ārstēšanu. Ir svarīgi pastāstīt ārstam par blakusparādībām, kas Jums rodas.

Kā lietot šīs zāles

- Aumseqa tabletes jālieto iekšķīgi.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot nelielu ūdeni. Nesasmalciniet un nekošļājiet tabletes, jo tās ir izstrādātas, paredzot, ka tās jānorij veselas.

- Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.
- Lietojiet Aumseqa katru dienu aptuveni vienā laikā.

Pastāstiet ārstam, medmāsei vai farmaceitam, ja Jums ir grūtības norīt tabletes.

Ja esat lietojis vairāk Aumseqa nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam. Jums, iespējams, jāsāņem medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Aumseqa

Ja aizmirsāt lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja nākamā deva jālieto pēc mazāk nekā 12 stundām, izlaidiet aizmirsto devu un nākamo plānoto devu lietojiet tās paredzētajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu (tas ir, 2 tabletes 2 reizes), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Aumseqa

Ir svarīgi šīs zāles lietot katru dienu tik ilgi, cik ilgi ārsts tās Jums ir parakstījis. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nepārrunājot to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kādas no tālāk norādītajām blakusparādībām, pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Plaušu iekaisums. Aumseqa var izraisīt plaušu iekaisumu (intersticiālu plaušu slimību, pneimonītu), kas dažiem cilvēkiem var būt letāls. Simptomi var ietvert tālāk norādītos:
 - pēkšņa apgrūtināta elpošana ar klepu un drudzi,
 - elpas trūkums miera stāvoklī, vai tas pasliktinās slodzes laikā,
 - nepārejošs sauss klepus.
- Asins recekļi. Aumseqa var izraisīt asins recekļus plaušās (plaušu embolija). Simptomi var būt ļoti dažādi un ietver tālāk norādītos:
 - elpas trūkums,
 - sāpes krūškurvī,
 - klepus ar asiņu atklepošanu.

Asins recekļi var veidoties arī citās ķermeņa daļās. Pazīmes un simptomi ietver tālāk norādītos:

- ātra vai neregulāra sirdsdarbība,
 - apreibums,
 - pārmērīga svīšana,
 - drudzis,
 - sāpes kājās vai kāju pietūkums,
 - mitra un vēsa āda.
- Sirds ritma izmaiņas. Aumseqa var ietekmēt sirds elektrisko aktivitāti, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt potenciāli bīstamu sirds slimību. Tas var izraisīt tālāk norādīto:
 - ļoti ātru vai neregulāru sirdsdarbību, kas izraisa ģīboni,
 - reibonis,
 - apreibums,

- diskomforts krūškurvī,
- elpas trūkums.

Sirds ritma traucējumu risks var būt augstāks cilvēkiem ar iepriekš esošām sirds slimībām vai cilvēkiem, kuri lieto citas zāles.

- Muskuļu iekaisums un muskuļu bojājums. Aumseqa var izraisīt muskuļu audu iekaisumu vai sabrukumu, kas var izraisīt nieru bojājumu. Muskuļu bojājuma simptomi ietver tālāk norādītos:
 - neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums.
 - grūtības kustināt rokas vai kājas.
 - tumšs tējas krāsas urīns.
 - vai samazināta urinēšana.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- *Sirds mazspēja vai sirds muskuļa problēmas.* Aumseqa var ietekmēt sirds spēju sūknēt asinis. Pazīmes un simptomi ietver tālāk norādītos:
 - paātrināta sirdsdarbība,
 - elpas trūkums miera stāvoklī,
 - nogurums un vājums,
 - kāju, potīšu un pēdu pietūkums.

Šo sirds ritma traucējumu risks var būt augstāks cilvēkiem ar iepriekš esošām sirds slimībām vai cilvēkiem, kuri lieto citas zāles.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, pārtrauciet Aumseqa lietošanu un nekavējoties vērsieties pie ārsta vai medmāsas.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- anomāls aknu enzīmu līmenis – paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (ASAT) un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (ALAT) – šie enzīmi asinīs parasti atrodami zemā līmenī, un to paaugstināšanās var būt aknu veselības pasliktināšanās vai aknu bojājuma pazīme;
- anēmija – stāvoklis, kad organismā nepietiek veselīgu sarkano asins šūnu, lai ķermeņa audiem pietiekamā apmērā piegādātu skābekli;
- klepus, pilošs deguns, sāpes rīklē blakusdobumu infekcijas, mandeļu vai rīkles infekcijas dēļ;
- dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, bieža urinēšana, bieža vajadzība urinēt, sāpes vai spiediena sajūta mugurā vai vēdera lejasdaļā, asiņu klātbūtne urīnā, duļķains, tumšs, dīvaina izskata vai spēcīgi smakojošs urīns, dažos gadījumos ar asiņu piejaukumu;
- samazināts trombocītu, šūnu, kas veicina asiņu recēšanu, skaits;
- samazināts leukocītu skaits – samazināts šūnu, kas cīnās pret slimībām, skaits;
- caureja;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs – paaugstināšanās var būt aknu veselības pasliktināšanās vai aknu bojājuma pazīme;
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs, kas var būt muskuļu bojājuma pazīme,
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, kas var būt nieru problēmu pazīme;
- pazemināts nātrijs vai kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, galvassāpes, apjukumu, nemieru un aizkaitināmību, muskuļu vājumu, krampjus, komu vai lēkmes;
- mutes dobuma čūlas;
- izsitumi;
- nieze – nepatīkama ādas sajūta, kas izraisa vēlmi kasīties;
- vemšana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- augstāks asinsspiediens nekā parasti;
- anomāli augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt locītavu pietūkumu un sāpes;
- samazināta ēstgriba;
- sausas acis, neskaidra redze;

- paaugstināts laktādehidrogenāzes līmenis asinīs – var būt noteikta veida audu bojājuma vai slimības pazīme;
- paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis, kas var norādīt uz aknu, aizkuņģa dziedzera vai nieru problēmu;
- samazināts limfocītu skaits – balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas var pazemināt spēju cīnīties pret infekcijām;
- slikta dūša;
- paaugstināts olbaltumvielu līmenis urīnā, kas var izraisīt putojošu urīnu un var būt nieru problēmas pazīme;
- sausa āda;
- niezoši, sarkani izsitumi uz ādas;
- pietūkums un strutas ap nagiem, sabiezēti nagi vai nagu krāsas izmaiņas;
- bronhīts, pneimoniya – plaušu infekcija;
- konjunktivīts – acu infekcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- diskomforts acīs vai svešķermeņa sajūta acīs,
- acu apsārtums,
- acu baltuma izmaiņas, kas padara redzi neskaidru,
- pietūcis(-kuši) plakstiņš(-i),
- sarkani, jutīgi sabiezējumi uz ādas,
- plaukstu un/vai pēdu apsārtums, pietūkums un sāpes,
- pūslīši vai pustulas ap matu vai folikulu.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aumseqa

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Tablešu pudelē jābūt desikantam, kas palīdz saglabāt tabletes sausas. Ja tā nav vai ja, pirmo reizi atverot pudeli, zem vāciņa esošais alumīnija noslēgs ir atvērts vai saplīsis, sazinieties ar farmaceitu, kurš ieteiks, kā rīkoties tālāk.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiat farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aumsega satur

- Aktīvā viela ir aumolertinibs. Katra apvalkotā tablete satur aumolertiniba mesilātu, kas atbilst 55 mg aumolertiniba.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze (E460), nātrijs cietes glikolāts (a tips), laktoze, nātrijs stearilfumarāts (E485), magnija stearāts (E572), polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks (E553b) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (skatīt 2. punktu).

Aumsega ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir 7 mm lielas, apaļas un abpusēji izliektas, vienā pusē ir iespiests “E1”, un otra puse ir gluda.

Katrā kastītē ir viena plastmasas pudele ar 60 apvalkotajām tabletēm un desikantu. Nenorīt desikantu. Neizņemt to no pudeles.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu> un Vācijas tīmekļa vietnē.