

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lazcluze 80 mg filmom obalené tablety
Lazcluze 240 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lazcluze 80 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg lazertinibu (ako mezlát monohydrát).

Lazcluze 240 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg lazertinibu (ako mezlát monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Lazcluze 80 mg filmom obalené tablety

Žltá oválna tableta s dĺžkou 14 mm, s vyrazeným označením „LZ“ na jednej strane a „80“ na druhej strane.

Lazcluze 240 mg filmom obalené tablety

Červenofialová oválna tableta s dĺžkou 20 mm, s vyrazeným označením „LZ“ na jednej strane a „240“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lazcluze v kombinácii s amivantamabom je indikovaný ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, z angl. non-small cell lung cancer) s *EGFR* deléciami na exóne 19 alebo substitučnými mutáciami L858R na exóne 21.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s Lazcluze má začať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Pred začatím podávania Lazcluze sa musí stanoviť stav pozitivity mutácie EGFR v nádorovom tkanive alebo vzorkách plazmy pomocou validovanej testovacej metódy. Ak sa vo vzorke plazmy nezistí žiadna mutácia, má sa otestovať tkanivo nádoru, ak je k dispozícii v dostatočnom množstve a kvalite, vzhľadom na potenciál falošne negatívnych výsledkov pri použití testov vzoriek plazmy.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Lazcluze je 240 mg jedenkrát denne v kombinácii s amivantamabom.

Odporúča sa podávať Lazcluze kedykoľvek pred amivantamabom, ak sa podáva v ten istý deň. Informácie o odporúčanom dávkovaní amivantamabu nájdete v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre amivantamab.

Venózne tromboembolické udalosti (VTE) pri súbežnom užívaní s amivantamabom

Na začiatku liečby sa majú podávať profylaktické antikoagulancia, aby sa zabránilo venóznym tromboembolickým udalostiam (VTE) u pacientov užívajúcich Lazcluze v kombinácii s amivantamabom. V súlade s klinickými usmerneniami majú pacienti dostávať profylaktické dávky buď priameho perorálneho antikoagulancia (DOAC, z angl. direct acting oral anticoagulant) alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH, z angl. low molecular weight heparin). Užívanie antagonistov vitamínu K sa neodporúča.

Reakcie kože a nechtov

Pacienti majú byť poučení, aby počas kombinovanej liečby zahŕňajúcej Lazcluze a 2 mesiace po nej obmedzili pobyt na slnku, a na suché miesta sa odporúča bezalkoholový zmäkčujúci krém. Ďalšie informácie o profylaxii kožných reakcií a zmien na nechtoch sú uvedené v časti 4.4.

Trvanie liečby

Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Vynechanie dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka Lazcluze, môže sa podať do 12 hodín. Ak od plánovaného podania dávky uplynulo viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa **nemá** podať a ďalšia dávka sa má podať podľa zvyčajného dávkovacieho plánu.

Úpravy dávky

Odporúčané zníženie dávky v prípade nežiaducich reakcií je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané zníženie dávky Lazcluze pri nežiaducich reakciách

Zníženie dávky	Odporúčaná dávka
Úvodná dávka	240 mg jedenkrát denne
1. zníženie dávky	160 mg jedenkrát denne
2. zníženie dávky	80 mg jedenkrát denne
3. zníženie dávky	Prerušte podávanie Lazcluze

Úpravy dávok pri špecifických nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 2.

Informácie o úpravách dávky amivantamabu sú uvedené v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre amivantamab.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky Lazcluze a amivantamabu pri nežiaducich reakciách*

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava dávky
Choroba pľúcneho interstícia (ILD)/pneumonitída	Všetky stupne	<ul style="list-style-type: none"> • Pri podozrení na ILD/pneumonitídu prerušte podávanie Lazcluze a amivantamabu. • Ak sa potvrdí ILD/pneumonitída, natrvalo ukončíte podávanie Lazcluze a amivantamabu.
Venózne tromboembolické udalosti (VTE) (pozri časť 4.4)	Udalosti s klinickou nestabilitou (napr. respiračné zlyhanie alebo srdcová dysfunkcia)	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie Lazcluze a amivantamabu, kým pacient nie je klinicky stabilný. Potom sa môžu oba lieky začať znovu podávať v rovnakej dávke.
	Opakovaná udalosť VTE napriek terapeutickej úrovni antikoagulácie	<ul style="list-style-type: none"> • Natrvalo ukončíte podávanie amivantamabu. Liečba môže pokračovať s Lazcluze v rovnakej dávke.
Reakcie kože a nechtov (pozri časť 4.4)	1. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Má sa začať podporná liečba. • Prehodnoťte po 2 týždňoch.
	2. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Má sa začať podporná liečba. • Ak po 2 týždňoch nedôjde k zlepšeniu, znížte dávku amivantamabu a pokračujte s Lazcluze. • Prehodnoťte každé 2 týždne, ak nedôjde k zlepšeniu, znížte dávku Lazcluze až do dosiahnutia ≤ 1. stupňa (tabuľka 1).
	3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Má sa začať podporná liečba. • Prerušte podávanie Lazcluze a amivantamabu. • Po zotavení na ≤ 2. stupeň obnovte podávanie oboch liekov v rovnakej dávke alebo zvážte zníženie dávky, prednostne znížte najskôr dávku amivantamabu. • Ak nedôjde k zlepšeniu do 2 týždňov, natrvalo ukončíte podávanie Lazcluze aj amivantamabu.
	4. stupeň (vrátane závažných bulózných, pľuzgierovitých alebo exfoliatívnych kožných ochorení, ako je toxická epidermálna nekrolýza)	<ul style="list-style-type: none"> • Natrvalo ukončíte podávanie amivantamabu a pozastavte podávanie Lazcluze. • Prerušte podávanie Lazcluze až do dosiahnutia ≤ 2. stupňa alebo do východiskovej hodnoty. • Po zotavení na ≤ 2. stupeň pokračujte v podávaní Lazcluze v rovnakej dávke.

Hepatotoxicita	3. – 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie Lazcluze a amivantamabu. • Po zotavení na $\leq 1.$ stupeň obnovte podávanie oboch liekov v rovnakej dávke alebo zvážte zníženie dávky, prednostne znížte najskôr dávku amivantamabu.
Parestézia	3. – 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Má sa začať podporná liečba. • Prerušte podávanie Lazcluze až do dosiahnutia $\leq 1.$ stupňa alebo do východiskovej hodnoty. Pokračujte v podávaní Lazcluze v rovnakej dávke alebo zvážte zníženie dávky. • Ak nedôjde k zotaveniu do 4 týždňov, zvážte trvalé ukončenie podávania Lazcluze.
Hnačka	3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Má sa začať podporná liečba. • Prerušit' podávanie Lazcluze a amivantamabu. • Po zotavení na $\leq 1.$ stupeň obnovte podávanie oboch liekov v rovnakej dávke alebo zvážte zníženie dávky, prednostne znížte najskôr dávku amivantamabu.
	4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Má sa začať podporná liečba. • Prerušte podávanie Lazcluze a amivantamabu. • Po zotavení na $\leq 1.$ stupeň znížte dávku, prednostne znížte najskôr dávku amivantamabu.
Stomatitída	3. – 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie Lazcluze a amivantamabu. • Po zotavení na $\leq 2.$ stupeň obnovte podávanie oboch liekov v rovnakej dávke alebo zvážte zníženie dávky, prednostne znížte najskôr dávku amivantamabu.
Iné nežiaduce reakcie	3. – 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávanie Lazcluze a amivantamabu, kým sa nežiaduca reakcia neupraví na $\leq 1.$ stupeň alebo na východiskovú hodnotu. • Obnovte podávanie jedného alebo oboch liekov, pričom najprv obnovte podávanie Lazcluze v zníženej dávke, pokiaľ nie je vážne podozrenie, že nežiaduca reakcia súvisí s Lazcluze. • Ak nedôjde k zotaveniu do 4 týždňov, zvážte trvalé ukončenie podávania Lazcluze aj amivantamabu.

* Informácie o odporúčanom dávkovaní amivantamabu sú uvedené v časti 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre amivantamab.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené. FK lazertinibu u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nie je známa. U pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu je potrebná opatnosť (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. FK lazertinibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie je známa. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebná opatnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lazertinibu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc nie je v pediatrickej populácii relevantné.

Spôsob podávania

Lazcluze je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa nemajú drviť, deliť ani žuť.

Ak sa kedykoľvek po užití Lazcluze objaví vracanie, ďalšia dávka sa má užiť nasledujúci deň.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo/liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Choroba pľúcneho interstícia/pneumonitída

U pacientov liečených lazertinibom a amivantamabom bola hlásená choroba pľúcneho interstícia (ILD, z angl. interstitial lung disease) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída) vrátane fatálnych udalostí (pozri časť 4.8). Pacienti s anamnézou ILD, ILD indukovanou liečivami, radiačnou pneumonitídou, ktorá vyžadovala liečbu steroidmi, alebo s akýmkoľvek dôkazom klinicky aktívnej ILD boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení.

U pacientov sa majú sledovať príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka). Ak sa objavia príznaky, liečba s Lazcluze sa má prerušiť až do vyšetrenia týchto príznakov. Podozrenie na ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD sa má vyhodnotiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba. U pacientov s potvrdenou ILD alebo nežiaducimi reakciami podobnými ILD sa má liečba s Lazcluze natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Venózne tromboembolické udalosti (VTE)

U pacientov, ktorí dostávali Lazcluze v kombinácii s amivantamabom, boli hlásené venózne tromboembolické udalosti (VTE) vrátane hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) vrátane fatálnych udalostí (pozri časť 4.8). V súlade s klinickými usmerneniami majú pacienti

dostávať profylaktické dávky buď priameho perorálneho antikoagulantia (DOAC), alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH). Použitie antagonistov vitamínu K sa neodporúča.

Majú sa sledovať prejavy a príznaky udalostí VTE. Pacienti s udalosťami VTE majú byť liečení antikoagulačnou liečbou podľa klinickej indikácie. V prípade udalostí VTE spojených s klinickou nestabilitou sa má liečba pozastaviť, kým pacient nie je klinicky stabilný. Potom sa môžu oba lieky začať znovu podávať v rovnakej dávke.

V prípade recidívy napriek vhodnej antikoagulácii sa má amivantamab vysadiť. Liečba môže pokračovať s Lazcluze v rovnakej dávke (pozri časť 4.2).

Reakcie kože a nechtov

U pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom sa vyskytla vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby obmedzili pobyt na slnku počas kombinovanej liečby s Lazcluze a 2 mesiace po jej ukončení. Odporúča sa používať ochranný odev a opaľovací krém s ochranou pred širokým spektrom UVA/UVB žiarenia. Na suché miesta sa odporúča aplikovať zmäkčujúci krém bez alkoholu. Má sa zvážiť profylaktický prístup k prevencii vyrážok. Zahŕňa to profylaktickú liečbu perorálnym antibiotikom (napr. doxycyklín alebo minocyklín, 100 mg dvakrát denne) počnúc 1. dňom počas prvých 12 týždňov liečby a po ukončení perorálnej antibiotickej liečby lokálny antibiotický roztok na pokožku hlavy (napr. klindamycín 1 %) počas nasledujúcich 9 mesiacov liečby. Má sa zvážiť nekomedogénny hydratačný krém na tvár a celé telo (okrem pokožky hlavy) a roztok chlórhexidínu na umývanie rúk a nôh od 1. dňa s pokračovaním počas prvých 12 mesiacov liečby.

Odporúča sa, aby boli v čase prvého podania dávky k dispozícii predpisy na ďalšie lokálne a/alebo perorálne antibiotiká a lokálne kortikosteroidy, aby sa minimalizovalo akékoľvek oneskorenie reaktívnej liečby, ak by sa napriek profylaktickej liečbe objavila vyrážka. Ak sa objavia kožné reakcie alebo zmeny na nechtoch, majú sa podávať lokálne kortikosteroidy a lokálne a/alebo perorálne antibiotiká. V prípade nežiaducich udalostí 3. stupňa alebo zle tolerovaných udalostí 2. stupňa sa majú podávať systémové antibiotiká a perorálne steroidy a má sa zvážiť konzultácia s dermatológom. Dávka Lazcluze sa má znížiť, liečba prerušiť alebo trvalo ukončiť na základe závažnosti (pozri časť 4.2).

Poruchy oka

U pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom sa vyskytli poruchy oka vrátane keratitídy (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa prejavujú zhoršujúce sa očné príznaky, majú byť bezodkladne vyšetrení oftalmológom a majú prerušiť používanie kontaktných šošoviek, kým sa nevyhodnotia príznaky.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Silné induktory CYP3A4 môžu znížiť plazmatické koncentrácie lazertinibu. Lazertinib môže zvýšiť plazmatické koncentrácie substrátov CYP3A4 a BCRP.

Látky, ktoré môžu spôsobiť zmenu plazmatických koncentrácií lazertinibu

Induktory CYP3A4

Súbežné podanie viacerých dávok rifampicínu (silný induktor CYP3A4) znížilo u zdravých osôb C_{max} lazertinibu o 72 % a AUC o 83 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Lazcluze so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný). Pri súbežnom

podávaní Lazcluze so stredne silnými induktormi CYP3A4 sa môžu znížiť aj plazmatické koncentrácie lazertinibu, a preto sa majú stredne silné induktory CYP3A4 (napr. bosentan, efavirenz, modafinil) používať s opatrnosťou.

Inhibítory CYP3A4

Pri súbežnom podaní viacerých dávok itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4) sa u zdravých osôb zvýšila hodnota C_{max} lazertinibu 1,19-násobne a AUC 1,46-násobne. Pri súbežnom podávaní Lazcluze s inhibítormi CYP3A4 nie je potrebná žiadna počiatočná úprava dávky.

Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu

Pri súbežnom podávaní s látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu (inhibítory protónovej pumpy a antagonisty receptorov H₂) neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike lazertinibu. Pri použití Lazcluze s látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môže Lazcluze zmeniť

Substráty CYP3A4

Pri súbežnom podaní viacerých dávok Lazcluze 160 mg jedenkrát denne sa hodnota C_{max} midazolamu (substrát CYP3A4) zvýšila 1,39-násobne a AUC 1,47-násobne. Lieky s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. cyklosporín, everolimus, pimozid, chinidín, sirolimus, takrolimus), sa majú používať s opatrnosťou, pretože lazertinib môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto liekov.

Substráty BCRP

Pri súbežnom podaní viacerých dávok Lazcluze 160 mg jedenkrát denne sa hodnota C_{max} rosuvastatínu (substrát BCRP) zvýšila 2,24-násobne a AUC 2,02-násobne. Lieky s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi BCRP (napr. sunitinib), sa majú používať s opatrnosťou, pretože lazertinib môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto liekov.

Substráty CYP1A2

Nemožno vylúčiť indukciu CYP1A2. Z toho dôvodu sa odporúča opatrnosť, keď sa podáva súbežne so substrátmi CYP1A2 (napr. tizanidín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby a ešte 3 týždne po liečbe používali účinnú antikoncepciu.

Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu (napr. kondóm) a aby nedarovali ani neuchovávali spermie počas liečby a 3 týždne po poslednej dávke lazertinibu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lazertinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (znížené prežívanie embrya a plodu a znížená telesná hmotnosť plodu) (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku a údajov o zvieratách môže lazertinib pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Lazertinib sa nemá užívať počas gravidity,

pokiaľ prínos liečby pre ženu neprevažuje nad možnými rizikami pre plod. Ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lazertinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka alebo ovplyvňujú tvorbu mlieka. Keďže riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť, pacientky majú byť poučené, aby počas liečby a 3 týždne po poslednej dávke lazertinibu nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Lazcluze na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali, že lazertinib má účinky na reprodukčné orgány samíc (znížený počet estrálnych cyklov a žltých teliesok) a samcov (degeneratívne zmeny v semenníkoch) a môže zhoršiť fertilitu samíc a samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lazcluze má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacientov objavia príznaky súvisiace s liečbou (ako je únava), ktoré ovplyvňujú ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby nevedli vozidlo a neobsluhovali stroje, kým účinok neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami všetkých stupňov boli vyrážka (89 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (71 %), reakcia súvisiaca s infúziou (amivantamab) (63 %), hypoalbuminémia (amivantamab) (48 %), hepatotoxicita (47 %), edém (amivantamab) (47 %), stomatitída (43 %), venóznym tromboembolizmus (37 %), parestézia (34 %), únava (32 %), zápcha (29 %), hnačka (29 %), suchá koža (26 %), znížená chuť do jedla (24 %), pruritus (24 %), hypokalciémia (21 %), iné očné poruchy (21 %) a nevoľnosť (21 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie zahŕňali venóznym tromboembolizmus (11 %), pneumóniu (4,0 %), vyrážku (3,1 %), chorobu pľúcneho interstícia/pneumonitídu (2,9 %), COVID-19 (2,4 %), hepatotoxicitu (2,4 %), pleurálny výpotok (2,1 %), reakciu súvisiacu s infúziou (amivantamab) (2,1 %), respiračné zlyhanie (1,4 %), únavu (1,2 %), edém (amivantamab) (1,2 %), hypoalbuminémiu (amivantamab) (1,2 %) a hyponatriémiu (1,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré viedli k akémukoľvek prerušeniu liečby u pacientov liečených Lazcluze v kombinácii s amivantamabom, boli vyrážka (6 %), reakcia súvisiaca s infúziou (amivantamab) (4,5 %), toxicita prejavujúca sa na nechtoch (3,6 %), choroba pľúcneho interstícia/pneumonitída (2,9 %), venóznym tromboembolizmus (2,9 %), pneumónia (1,9 %) a edém (amivantamab) (1,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 sú zhrnuté nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich lazertinib v kombinácii s amivantamabom.

Údaje odrážajú expozíciu lazertinibu u 421 pacientov, ktorí dostávali lazertinib v kombinácii s amivantamabom v štúdiu MARIPOSA. Medián expozície lazertinibu bol 18,5 mesiaca (rozpätie: 0,2 až 31,4 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$)

a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie	Všetky stupne (%)	3. – 4. stupeň (%)
Poruchy metabolizmu a výživy			
Hypoalbuminémia ^{a, b}	Veľmi časté	48	5
Znížená chuť do jedla		24	1,0
Hypokalcémia		21	2,1
Hypokaliémia		14	3,1
Hypomagneziémia	Časté	5	0
Poruchy nervového systému			
Parestézia ^a	Veľmi časté	34	1,7
Závrat ^a		13	0
Poruchy oka			
Iné poruchy oka ^a	Veľmi časté	21	0,5
Porucha zraku ^a	Časté	4,5	0
Keratitída		2,6	0,5
Rast mihalnic ^a		1,9	0
Poruchy ciev			
Venóznym tromboembolizmus ^a	Veľmi časté	37	11
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Choroba pľúcneho interstícia/pneumonitída ^a	Časté	3,1	1,2
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Stomatitída ^a	Veľmi časté	43	2,4
Hnačka		29	2,1
Zápcha		29	0
Nevoľnosť		21	1,2
Vracanie		12	0,5
Bolesť brucha ^a		11	0
Hemoroidy		Časté	10
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Hepatotoxicita ^a	Veľmi časté	47	9
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka ^a	Veľmi časté	89	27
Toxicita prejavujúca sa na nechtoch ^a		71	11
Suchá koža ^a		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Časté	6	0,2
Urtikária		1,2	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Svalové kŕče	Veľmi časté	17	0,5
Myalgia		13	0,7
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Edém ^{a, b}	Veľmi časté	47	2,9
Únava ^a		32	3,8
Pyrexia		12	0
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Reakcia súvisiaca s infúziou ^b	Veľmi časté	63	6

^a zlučené termíny

^b platí len pre amivantamab

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Venózný tromboembolizmus

Venózne tromboembolické udalosti (VTE) vrátane hlbkej žilovej trombózy (14,5 %) a pľúcnej embólie (PE) (17,3 %) boli hlásené u 37 % pacientov, ktorí dostávali lazertinib v kombinácii s amivantamabom. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti 3. – 4. stupňa sa vyskytovali u 11 % a smrť sa vyskytla u 0,5 % pacientov dostávajúcich lazertinib v kombinácii s amivantamabom. Informácie o profylaktických antikoagulanciách a manažmente udalostí VTE sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

U pacientov, ktorí dostávali lazertinib v kombinácii s amivantamabom, bol medián času do prvého výskytu udalosti VTE 84 dní. Udalosti VTE viedli k ukončeniu akejkoľvek liečby u 2,9 % pacientov.

Choroby pľúcneho interstícia (ILD)/pneumonitída

Pri používaní lazertinibu v kombinácii s amivantamabom, ako aj s inými inhibítormi EGFR bola hlásená choroba pľúcneho interstícia alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída). ILD alebo pneumonitída boli hlásené u 3,1 % pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom vrátane 0,2 % fatálnych prípadov. Pacienti s anamnézou ILD, ILD indukovanou liečivami, radiačnou pneumonitídou, ktorá vyžadovala liečbu steroidmi, alebo s akýmkoľvek dôkazom klinicky aktívnej ILD boli z klinickej štúdie vylúčení (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie a zmeny na nechtoch

Vyskytla sa vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža. Vyrážka sa vyskytla u 89 % pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 27 % pacientov. Vyrážka vedúca k ukončeniu akejkoľvek liečby sa vyskytla u 6 % pacientov. Vyrážka sa zvyčajne vyvinula počas prvých 4 týždňov liečby s mediánom času do nástupu 14 dní. U pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom sa vyskytla toxicita prejavujúca sa na nechtoch. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom toxicita prejavujúca sa na nechtoch 3. stupňa sa vyskytla u 11 % pacientov (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

Poruchy oka vrátane keratitídy (2,6 %) sa vyskytli u pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom. Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali rast mihalníc, poruchu zraku a iné očné poruchy. Väčšina udalostí bola 1. až 2. stupňa (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita

Reakcie súvisiace s hepatotoxicitou sa vyskytli u 47 % pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom. Väčšina udalostí bola 1. – 2. stupňa, pričom hepatotoxicita 3. – 4. stupňa sa vyskytla u 9 % pacientov. Väčšina udalostí súvisela so zvýšením hladiny sérových transamináz (36 % zvýšená hladina alanínaminotransferázy a 29 % zvýšená hladina aspartátaminotransferázy). Väčšina pacientov so zvýšením hladiny transamináz mohla pokračovať v liečbe v rámci štúdie bez úpravy liečby, zatiaľ čo u malého počtu pacientov sa liečba riešila prerušením dávky alebo znížením dávky. V klinických štúdiách sa nevyskytli žiadne prípady zlyhania pečene alebo fatálne prípady hepatotoxicity.

Parestézia

Parestézia sa vyskytla u 34 % pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom. Väčšina udalostí bola 1. – 2. stupňa, pričom parestézia 3. stupňa sa vyskytla u 1,7 % pacientov. U väčšiny pacientov s parestéziou došlo k ústupu po prerušení alebo znížení dávky.

Stomatitída

Stomatitída sa vyskytla u 43 % pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom. Väčšina udalostí bola 1. – 2. stupňa, pričom stomatitída 3. stupňa sa vyskytla u 2,4 % pacientov.

Hnačka

Hnačka sa vyskytla u 29 % pacientov liečených lazertinibom v kombinácii s amivantamabom. Väčšina udalostí bola 1. – 2. stupňa, pričom hnačka 3. stupňa sa vyskytla u 2,1 % pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú k dispozícii obmedzené klinické údaje s lazertinibom (pozri časť 5.1). Starší pacienti (≥ 65 rokov) hlásili viac nežiaducich udalostí 3. alebo vyššieho stupňa v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov (81 % oproti 70 %). Hoci miera prerušenia liečby a zníženia dávky bola podobná, miera nežiaducich udalostí vedúcich k prerušeniu liečby bola vyššia u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov (47 % oproti 25 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní liekom Lazcluze. V prípade predávkovania prestaňte podávať Lazcluze a vykonajte všeobecné podporné opatrenia. Pacienti majú byť pozorne sledovaní, či sa u nich neobjavia prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB09.

Mechanizmus účinku

Lazertinib je ireverzibilný inhibítor tyrozínkinázy (TKI) EGFR. Selektívne inhibuje primárne aktivujúce mutácie EGFR (delécie na exóne 19 a substitučné mutácie L858R na exóne 21) a rezistentnú mutáciu EGFR T790M, pričom má menšiu aktivitu voči divokému typu EGFR.

Farmakodynamické účinky

Na základe analýz odpovedí na expozíciu z hľadiska bezpečnosti sa ukázalo, že parestézia a stomatitída vykazujú trend zvyšovania výskytu so zvyšovaním expozície lazertinibu.

Kardiálna elektrofyziológia

Potenciál lazertinibu predĺžovať QTc interval sa hodnotil pomocou analýzy odpovede na expozíciu (E-R) vykonanej s klinickými údajmi od 243 pacientov s NSCLC, ktorí dostávali 20, 40, 80, 120, 160, 240 alebo 320 mg lazertinibu jedenkrát denne v štúdiu fázy I/II. Analýza E-R neodhalila žiadny klinicky významný vzťah medzi plazmatickou koncentráciou lazertinibu a zmenou QTc intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

MARIPOSA je randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3, v ktorej sa hodnotí účinnosť a bezpečnosť Lazcluze v kombinácii s amivantamabom v porovnaní s monoterapiou osimertinibom v prvej línii liečby pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s mutáciou EGFR, u ktorých nie je možné použiť kuratívnu liečbu. Vyžadovalo sa, aby vzorky pacientov mali jednu z dvoch bežných mutácií EGFR (delécia na exóne 19 alebo substitučná mutácia L858R na exóne 21), ktoré boli identifikované lokálnym testovaním. Vzorky nádorového tkaniva (94 %) a/alebo plazmy (6 %) všetkých pacientov boli lokálne testované na určenie stavu delécie na exóne 19 a/alebo substitučnej mutácie L858R na exóne 21 EGFR pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR, z angl. polymerase chain reaction) u 65 % a sekvenovania novej generácie (NGS, z angl. next generation sequencing) u 35 % pacientov.

Celkovo bolo randomizovaných 1 074 pacientov (2:2:1), ktorí dostávali Lazcluze v kombinácii s amivantamabom, monoterapiu osimertinibom alebo monoterapiu Lazcluze až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Lazcluze sa podával v dávke 240 mg perorálne jedenkrát denne. Amivantamab sa podával intravenózne v dávke 1 050 mg (pacientom s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne od 5. týždňa. Osimertinib sa podával v dávke 80 mg perorálne jedenkrát denne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu mutácie EGFR (delécia na exóne 19 alebo substitučná mutácia L858R na exóne 21), rasy (ázijská alebo neázijská) a anamnézy metastáz v mozgu (áno alebo nie).

Základné demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli v jednotlivých liečebných skupinách vyvážené. Medián veku bol 63 rokov (rozpätie: 25 – 88) rokov, pričom 45 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 11 % vo veku ≥ 75 rokov; 62 % boli ženy a 59 % boli Ázijci a 38 % boli belosi. Východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 (34 %) alebo 1 (66 %); 69 % nikdy nefajčilo; 41 % už malo metastázy v mozgu a 90 % malo rakovinu v 4. štádiu pri počiatkovej diagnóze. Pokiaľ ide o stav mutácií EGFR, v 60 % išlo o delécie na exóne 19 a v 40 % o substitučné mutácie L858R na exóne 21.

Lazcluze v kombinácii s amivantamabom preukázal štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) podľa hodnotenia BICR.

V tabuľke 4, na obrázku 1 a na obrázku 2 sú zhrnuté výsledky účinnosti Lazcluze v kombinácii s amivantamabom.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdiu MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Prežívanie bez progresie (PFS)^a		
Počet výskytov	192 (45 %)	252 (59 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95 % IS); hodnota p	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Celkové prežívanie (OS)		
Počet výskytov	142 (33 %)	177 (41 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	37,3 (32,5; NO)
HR (95 % IS); hodnota p ^b	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185	
Miera objektívnej odpovede (ORR)^{a, c}		
ORR % (95 % IS)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)

Trvanie odpovede (DOR) ^{a, c}		
Medián, mesiace (95 % IS)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; IS = interval spoľahlivosti; NO = nemožno odhadnúť.

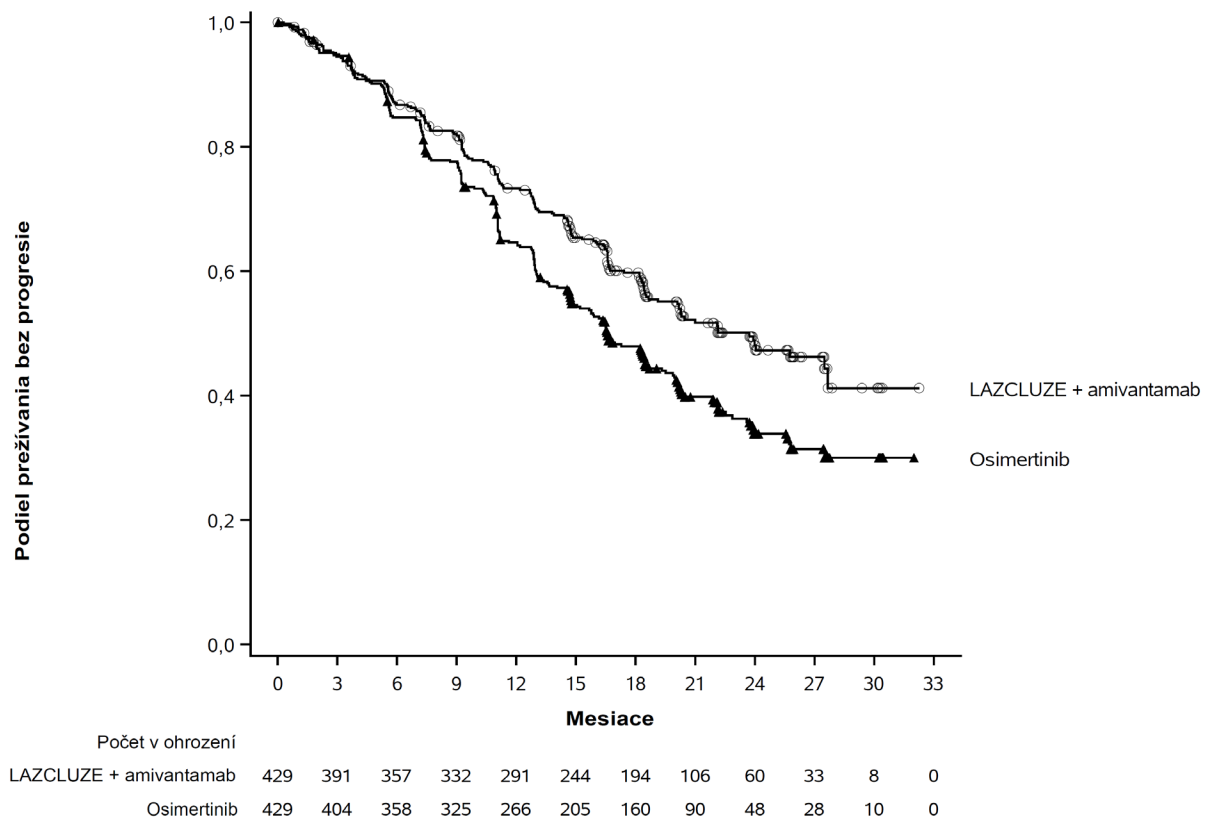
Výsledky PFS sú z času ukončenia zberu údajov 11. augusta 2023 s mediánom sledovania 22,0 mesiaca. Výsledky OS, ORR a DOR sú z času ukončenia zberu údajov 13. mája 2024 s mediánom sledovania 31,3 mesiaca.

^a BICR podľa RECIST v1.1.

^b Hodnota p je porovnávaná s 2-strannou hladinou významnosti 0,00001. Výsledky OS teda nie sú podľa poslednej priebežnej analýzy štatisticky významné.

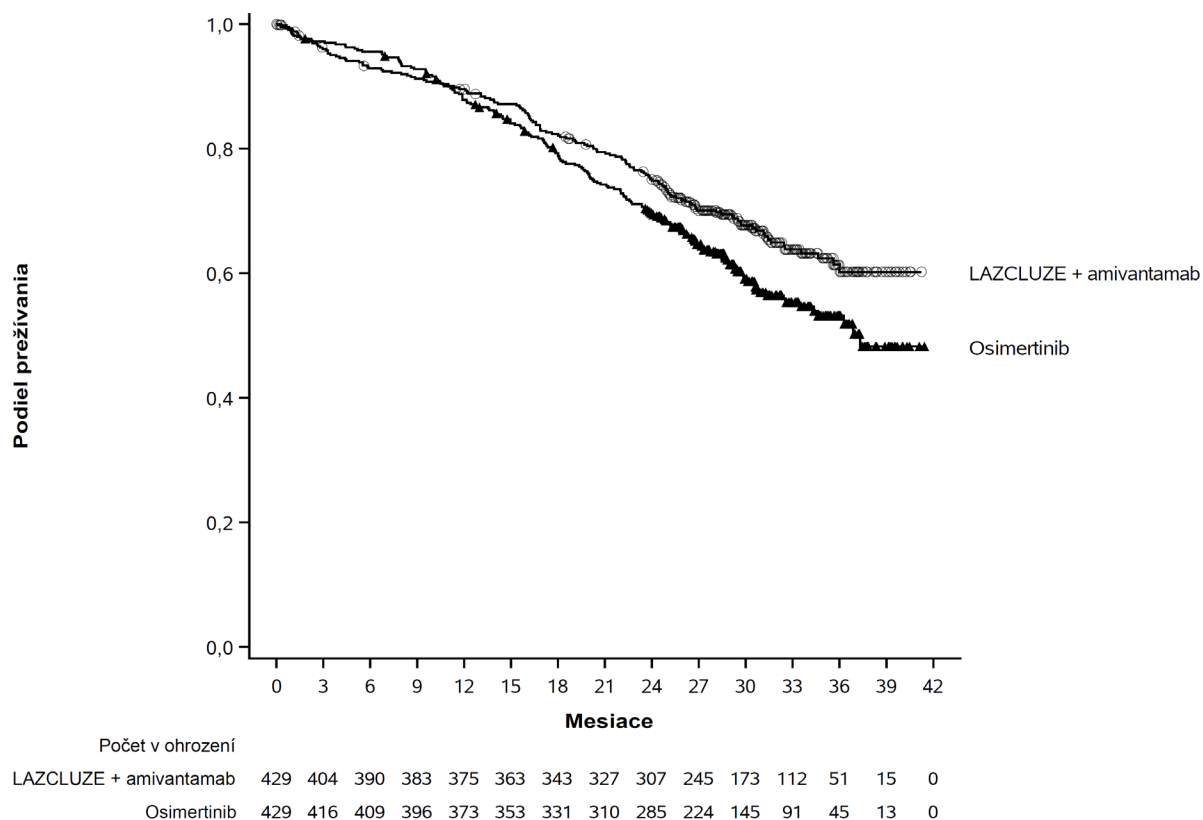
^c Na základe potvrdených pacientov s odpoveďou.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS u predtým neliečených pacientov s NSCLC podľa hodnotenia BICR



Pri mediáne sledovania približne 31 mesiacov bola aktualizovaná hodnota HR OS 0,77 (95 % IS: 0,61; 0,96; p = 0,0185). To nebolo štatisticky významné v porovnaní s 2-strannou hladinou významnosti 0,00001.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka OS u predtým neliečených pacientov s NSCLC



Intrakraniálna ORR a DOR podľa BICR boli vopred špecifikované koncové ukazovatele v štúdiu MARIPOSA. V podskupine pacientov s intrakraniálnymi léziami na začiatku liečby sa pri kombinácii Lazcluze a amivantamabu preukázala podobná intrakraniálna ORR ako v kontrolnej skupine. Podľa protokolu absolvovali všetci pacienti v štúdiu MARIPOSA sériové vyšetrenia MRI mozgu na posúdenie intrakraniálnej odpovede a trvania. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Intrakraniálna ORR a DOR podľa hodnotenia BICR u pacientov s intrakraniálnymi léziami na začiatku vyšetrenia

	Lazcluze + amivantamab (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
Hodnotenie odpovede intrakraniálneho nádoru		
Intrakraniálna ORR (CR + PR), % (95 % IS)	77 % (70 %; 83 %)	77 % (71 %; 83 %)
Úplná odpoveď	63 %	59 %
Intrakraniálna DOR		
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (21,4; NO)	24,4 (22,1; 31,2)

IS = interval spoľahlivosti, NO = nemožno odhadnúť

Výsledky intrakraniálnej ORR a DOR sú z času ukončenia zberu údajov 13. mája 2024 s mediánom sledovania 31,3 mesiaca.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lazcluze vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s nemalobunkovým karcinómom pľúc.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorazovom a viacnásobnom perorálnom podaní jedenkrát denne sa maximálna plazmatická koncentrácia lazertinibu (C_{max}) a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (AUC) zvyšovali približne úmerne dávke v rozmedzí dávok 20 až 320 mg.

Rovnovážny stav plazmatickej expozície sa dosiahol na 15. deň podávania jedenkrát denne a približne 2-násobná akumulácia sa pozorovala v rovnovážnom stave pri dávke 240 mg jedenkrát denne.

Plazmatická expozícia lazertinibu bola porovnateľná, keď sa lazertinib podával v kombinácii s amivantamabom alebo ako monoterapia.

Absorpcia

Medián času na dosiahnutie C_{max} pri jednorazovej dávke a v rovnovážnom stave bol porovnateľný a pohyboval sa od 2 do 4 hodín.

Po podaní 240 mg lazertinibu s jedlom s vysokým obsahom tuku (800 ~ 1000 kcal, obsah tuku približne 50 %) boli C_{max} a AUC lazertinibu porovnateľné s hodnotami za podmienok nalačno, čo naznačuje, že lazertinib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Lazertinib bol extenzívne distribuovaný s priemerným (CV %) zdanlivým distribučným objemom 4 264 (43,2 %) l pri dávke 240 mg. Priemerná (CV %) väzba lazertinibu na plazmatické bielkoviny bola u ľudí približne 99,2 % (0,13 %). Lazertinib preukázal kovalentnú väzbu na proteíny ľudskej krvi a plazmy po perorálnom podaní a počas inkubácie *in vitro*.

Metabolizmus

Lazertinib sa primárne metabolizuje konjugáciou s glutatiónom buď enzymaticky prostredníctvom glutatión-S-transferázy (GST), alebo neenzymaticky, ako aj prostredníctvom CYP3A4. Najpočetnejšie metabolity sú glutatiónové katabolity a považujú sa za klinicky neaktívne. Plazmatická expozícia lazertinibu bola ovplyvnená metabolizmom sprostredkovaným GSTM1, čo viedlo k nižšej expozícii (menej ako 2-násobný rozdiel) u pacientov s nenulovou GSTM1. Na základe stavu GSTM1 nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Eliminácia

Priemerný (CV %) zdanlivý klírens a terminálny polčas lazertinibu pri dávke 240 mg boli 44,5 (29,5 %) l/h a 64,7 (32,8 %) hodín v tomto poradí.

Vylučovanie

Po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne značeného lazertinibu sa približne 86 % dávky vylúčilo stolicou (< 5 % v nezmenenej forme) a 4 % močom (< 0,5 % v nezmenenej forme).

Súbežné podávanie so substrátmi OCT1 a UGT1A1

Súbežné podávanie viacerých dávok Lazcluze nezvýšilo C_{max} a AUC metformínu (substrát OCT1). Lazcluze neinhibuje OCT1.

Na základe štúdií *in vitro* môže Lazcluze inhibovať UGT1A1. Avšak vzhľadom na chýbajúci účinok na nepriame hladiny bilirubínu v klinickej štúdií sa neočakáva žiadna klinicky relevantná interakcia so substrátmi UGT1A1.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Na základe populačnej FK analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike lazertinibu na základe veku.

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej FK analýzy nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) 15 až 89 ml/min. Údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min) sú obmedzené (n = 3), ale neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (eGFR < 15 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Na základe zistení z klinickej farmakologickej štúdie nemala stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) klinicky významný vplyv na FK lazertinibu podaného v jednej dávke. Na základe populačnej FK analýzy nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou (celkový bilirubín \leq ULN a AST > ULN alebo ULN < celkový bilirubín \leq 1,5 \times ULN a akékoľvek AST) alebo stredne ťažkou (1,5 \times ULN < celkový bilirubín \leq 3 \times ULN a akékoľvek AST) poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 \times ULN a akékoľvek AST).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika lazertinibu u pediatrických pacientov nebola skúmaná.

Iné populácie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo FK lazertinibu na základe pohlavia, telesnej hmotnosti, rasy, etnického pôvodu, východiskových laboratórnych vyšetrení (klírens kreatinínu, albumín, alanínaminotransferáza, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza), výkonnostného stavu ECOG, typu mutácie EGFR, štádia počiatočnej diagnózy rakoviny, predchádzajúcich terapií, mozgových metastáz a fajčenia v anamnéze.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné nálezy pozorované v štúdiách toxicity opakovaných dávok lazertinibu u potkanov a psov zahŕňali miernu atrofiu epitelu až degeneratívne erózie, zápal a nekrózu postihujúce oko (atrofia rohovky), kožu (tenká a drsná srst', degenerácia vlasových folikulov, alopecia, vred), pečeň (zvýšenie pečenných enzýmov, hypertrofia Kupfferových buniek a hepatocelulárna nekróza), pľúca (alveolárny infiltrát makrofágov, zápal pľúc a hyperplázia alveolárnych buniek typu II), obličky (dilatácia tubulov, papilárna nekróza, zvýšený dusík močoviny, kreatinín (len u žien), anorganický fosfor a draslík), gastrointestinálny trakt (atrofia epitelu pažeráka, otupenie/splynutie klkov v duodéne a jejúne, tekuté výkaly), reprodukčný systém (tubulárna degenerácia semenníkov, hypospermia, zníženie počtu estrálnych cyklov a žltých teliesok, atrofia maternice a vagíny). Tieto nálezy sa pozorovali u zvierat v rozsahu expozícií 0,9- až 3,4-násobku odhadovanej expozície pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná dávka (240 mg), a počas fázy zotavenia úplne alebo čiastočne ustúpili. Srdce sa považovalo za cieľový orgán len u psa a vyskytovalo sa pri expozíciách 7x vyšších, ako sú expozičné hladiny očakávané pri odporúčanej dávke u ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

V testoch bakteriálnej mutagenity *in vitro*, chromozómových aberácií *in vitro* a mikrojadier *in vivo* u potkanov sa nepozorovali žiadne dôkazy genotoxicity lazertinibu. Dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu lazertinibu sa neuskutočnili.

Reprodukčná toxikológia

Na základe štúdií na zvieratách môže liečba lazertinibom narušiť fertilitu samcov a samíc. Po expozícii lazertinibu počas 1 mesiaca v klinicky relevantných úrovniach expozície boli v semenníkoch potkanov a psov prítomné degeneratívne zmeny, ktoré viedli k zníženiu luminálnych spermií u psov. Vo vaječníkoch potkanov vystavených lazertinibu počas ≥ 1 mesiaca v klinicky relevantných úrovniach expozície sa zaznamenal znížený počet žltých teliesok. V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja na samcoch a samiciach potkanov vyvolal lazertinib zníženie počtu estrálnych cyklov, zvýšenie postimplantačných potratov a zníženie veľkosti živých mláďat na úrovni dávky alebo pod úrovňou dávky, ktorá sa približuje klinickej expozícii u ľudí pri odporúčanej dávke 240 mg.

Vývojová toxicita sa pozorovala v štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov. U potkanov sa pozorovalo zníženie telesnej hmotnosti plodov v súvislosti s materskou toxicitou pri expozícii matky približne 4-násobne vyššej, ako je klinická expozícia u ľudí pri dávke 240 mg. U králikov sa pri expozícii matky výrazne nižšej ako klinická expozícia u ľudí pri 240 mg pozoroval zvýšený výskyt zrastenia lebečných kostí plodu (zygomatický oblúk zrastený s maxilárnym výbežkom).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydrofóbny koloidný oxid kremičitý
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Mikrokryštalická celulóza (E460 (i))
Manitol (E421)
Stearát horečnatý (E572)

Filmová vrstva tablety

Lazcluze 80 mg filmom obalené tablety

Makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E1209)
Polyvinylalkohol (E1203)
Glycerol-monokaprylokaprát typu I (E471)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)

Lazcluze 240 mg filmom obalené tablety

Makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E1209)
Polyvinylalkohol (E1203)
Glycerol-monokaprylokaprát typu I (E471)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lazcluze 80 mg filmom obalené tablety

Blistrové balenie

Polyvinylchloridový-polychlórtrifluóretylénový (PVC-PCTFE) fóliový blister prekrytý hliníkovou pretláčacou fóliou.

- Jedna škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet (2 puzdrá po 28 tabliet).

Fľaša

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi obsahujúca 60 alebo 90 tabliet. Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Lazcluze 240 mg filmom obalené tablety

Blistrové balenie

Polyvinylchloridový-polychlórtrifluóretylénový (PVC-PCTFE) fóliový blister prekrytý hliníkovou pretláčacou fóliou.

- Jedna škatuľa obsahuje 14 filmom obalených tabliet (1 puzdro so 14 tabletami).
- Jedna škatuľa obsahuje 28 filmom obalených tabliet (2 puzdrá po 14 tabliet).

Fľaša

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi obsahujúca 30 filmom obalených tabliet. Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1886/001

EU/1/24/1886/002
EU/1/24/1886/003
EU/1/24/1886/004
EU/1/24/1886/005
EU/1/24/1886/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.