

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato)

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido ovalado, amarillo, de 14 mm, con «LZ» grabado en una cara y «80» en la otra.

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido ovalado, morado rojizo, de 20 mm, con «LZ» grabado en una cara y «240» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lazcluze en combinación con amivantamab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones en el exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Lazcluze debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Antes de iniciar el tratamiento con Lazcluze, se debe determinar la presencia de mutación del EGFR en tejido tumoral o muestras de plasma utilizando un método analítico validado. Si no se detecta mutación en una muestra de plasma, se debe analizar tejido tumoral en caso de encontrarse disponible en cantidad y calidad suficientes, ya que una prueba en plasma puede mostrar resultados falsos negativos.

Posología

La dosis recomendada de Lazcluze es de 240 mg una vez al día en combinación con amivantamab.

Se recomienda administrar Lazcluze en cualquier momento antes que amivantamab cuando se administran el mismo día. En la sección 4.2 de la ficha técnica de amivantamab se recoge la información sobre la dosis de amivantamab recomendada.

Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV, por sus siglas en inglés) con el uso en combinación con amivantamab

Al inicio del tratamiento, se deben administrar anticoagulantes profilácticos para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes tratados con Lazcluze en combinación con amivantamab. De acuerdo con las guías clínicas, los pacientes deben recibir una dosis profiláctica de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

Reacciones en la piel y en las uñas

Se recomienda la profilaxis con antibióticos orales y tópicos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones en la piel y las uñas en los pacientes que reciben Lazcluze en combinación con amivantamab. Se recomienda también el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies. Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante la politerapia con Lazcluze y durante 2 meses después de esta. Para más información sobre la prevención de reacciones cutáneas y ungueales, ver sección 4.4.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis programada de Lazcluze, se podrá administrar en un plazo de 12 horas. Si han transcurrido más de 12 horas desde el momento en que se debía administrar la dosis, esta **no** debe ser administrada, sino que se administrará la siguiente dosis conforme a la pauta posológica habitual.

Modificaciones de la dosis

Las reducciones de dosis recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas de Lazcluze para el manejo de las reacciones adversas	
Reducción de dosis	Dosis recomendada
Dosis inicial	240 mg una vez al día
1ª reducción la dosis	160 mg una vez al día
2ª reducción la dosis	80 mg una vez al día
3ª reducción la dosis	Suspender el tratamiento con Lazcluze

Las modificaciones de dosis por reacciones adversas específicas se presentan en la Tabla 2.

En la sección 4.2 de la ficha técnica de amivantamab se recoge la información sobre las modificaciones de la dosis de amivantamab.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de Lazcluze y amivantamab para manejar las reacciones adversas*		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Cualquier grado	• Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab si se sospecha EPI/neumonitis. • Suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze y amivantamab si se confirma EPI/neumonitis.
Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) (ver sección 4.4)	Episodios de inestabilidad clínica (p. ej., insuficiencia respiratoria o disfunción cardíaca)	• Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis.
	Episodio TEV recurrente a pesar del tratamiento con anticoagulantes	• Suspender definitivamente el tratamiento con amivantamab. Se puede continuar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis.
Reacciones de la piel y uñas (ver sección 4.4)	Grado 1	• Iniciar el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado. • Reevaluar al cabo de 2 semanas.
	Grado 2	• Iniciar el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado. • Si no se observa mejoría al cabo de 2 semanas, reducir la dosis de amivantamab y continuar el tratamiento con Lazcluze. • Reevaluar cada 2 semanas; si no se observa mejoría, reducir la dosis de Lazcluze hasta la recuperación a grado ≤ 1 (tabla 1).
	Grado 3	• Iniciar el tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado. • Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab. • Tras la recuperación a grado ≤ 2, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab. • Si no se observa mejoría al cabo de 2 semanas, suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze y amivantamab.
	Grado 4 (incluidas dermatosis vesiculares, ampollosas o exfoliantes graves, como la necrólisis epidérmica tóxica).	• Suspender definitivamente el tratamiento con amivantamab y temporalmente el tratamiento con Lazcluze. • Suspender el tratamiento con Lazcluze hasta la recuperación a grado ≤ 2 o al estado inicial. • Tras la recuperación a grado ≤ 2, reanudar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis.
Hepatotoxicidad	Grado 3-4	• Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab. • Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.

Parestesia	Grado 3-4	• Iniciar el tratamiento sintomático. • Suspender el tratamiento con Lazcluze hasta la recuperación a grado ≤ 1 o al estado inicial. Reanudar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis. • Se considerará suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze si no se observa recuperación en el plazo de 4 semanas.
Diarrea	Grado 3	• Iniciar el tratamiento sintomático. • Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab. • Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.
	Grado 4	• Iniciar el tratamiento sintomático. • Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab. • Tras la recuperación a grado ≤ 1, reducir la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.
Estomatitis	Grado 3-4	• Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab. • Tras la recuperación a grado ≤ 2, reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis o considerar una reducción de la dosis, reduciendo preferentemente primero la dosis de amivantamab.
Otras reacciones adversas	Grado 3-4	• Suspender el tratamiento con Lazcluze y amivantamab hasta que la reacción adversa se resuelva a grado ≤ 1 o al estado inicial. • Reanudar el tratamiento con uno o ambos medicamentos, preferentemente primero con Lazcluze a una dosis reducida, a menos que se tengan fundadas sospechas de que la reacción adversa está relacionada con Lazcluze. • Se considerará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Lazcluze y amivantamab si no se observa recuperación en el plazo de 4 semanas.

* En la sección 4.2 de la ficha técnica de amivantamab se recoge la información sobre la dosis de amivantamab recomendada.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se precisa un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética (FC) poblacional, no se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Los datos en pacientes con insuficiencia

renal grave son limitados. Se desconoce la FC de lazertinib en pacientes con insuficiencia renal terminal. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se desconoce la FC de lazertinib en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de lazertinib en la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico no es relevante.

Forma de administración

Lazcluze se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, con o sin alimentos. Los comprimidos no se deben machacar, partir ni masticar.

Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar Lazcluze, la siguiente dosis se debe tomar al día siguiente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis), incluyendo episodios mortales, en pacientes tratados con lazertinib y amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiriera tratamiento con esteroides, o cualquier indicio de EPI clínicamente activa fueron excluidos del estudio clínico pivotal.

Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Ante la aparición de síntomas, el tratamiento con Lazcluze se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o de reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. El tratamiento con Lazcluze se debe suspender definitivamente en pacientes con EPI confirmada o reacciones adversas similares a la EPI (ver sección 4.2).

Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV)

En pacientes tratados con Lazcluze en combinación con amivantamab, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV), como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), incluidos episodios mortales (ver sección 4.8). De conformidad con las guías clínicas, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

Se deben vigilar los signos y síntomas de acontecimientos TEV. Los pacientes con acontecimientos TEV deben recibir tratamiento con anticoagulantes conforme a las indicaciones clínicas. Si se producen acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica, el tratamiento se suspenderá hasta

que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis.

En caso de recidiva a pesar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes, se suspenderá el tratamiento con amivantamab. Se puede continuar el tratamiento con Lazcluze a la misma dosis (ver sección 4.2).

Reacciones en la piel y en las uñas

Se produjo erupción cutánea (incluida dermatitis acneiforme), prurito y piel seca en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab (ver la sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante la politerapia con Lazcluze y durante 2 meses después de esta. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda un enfoque profiláctico para prevenir la erupción cutánea. Esto incluye la profilaxis, al inicio del tratamiento, con un antibiótico oral (p. ej., doxiciclina o minociclina, 100 mg dos veces al día) a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento y una vez finalizado el tratamiento antibiótico oral, loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo (p. ej., clindamicina al 1 %) durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Se recomienda el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies desde el día 1 y continuarlo durante todo el tratamiento.

Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos u orales y corticosteroides tópicos en el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas o ungueales, se deben administrar tratamiento sintomático, corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales y considerar la consulta con un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender definitivamente la dosis de Lazcluze, en función de la gravedad (ver la sección 4.2).

Trastornos oculares

Se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab (ver la sección 4.8). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los inductores potentes del CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lazertinib. Lazertinib puede elevar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la CYP3A4 y la PRCM.

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de lazertinib

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de dosis múltiples de rifampicina (inductor potente de la CYP3A4) redujo la $C_{\text{máx}}$ de lazertinib en un 72 % y el AUC en un 83 % en sujetos sanos. Se debe evitar la administración conjunta de Lazcluze con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan). La administración conjunta de Lazcluze con inductores

moderados de la CYP3A4 también puede reducir las concentraciones plasmáticas de lazertinib, por lo que los inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej., bosentan, efavirenz, modafinilo) se deben utilizar con precaución.

Inhibidores de la CYP3A4

La administración conjunta de dosis múltiples de itraconazol (inhibidor potente de la CYP3A4) incrementó la $C_{\text{máx}}$ de lazertinib 1,19 veces y el AUC 1,46 veces en sujetos sanos. No se precisa un ajuste de la dosis inicial cuando Lazcluze se administra junto con inhibidores de la CYP3A4.

Agentes reductores del ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de lazertinib cuando se administró junto con fármacos reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2). No se precisa un ajuste de la dosis cuando Lazcluze se utiliza con medicamentos reductores del ácido gástrico.

Fármacos cuya concentración plasmática se puede ver alterada por Lazcluze

Sustratos de la CYP3A4

La administración conjunta de dosis múltiples de 160 mg de Lazcluze una vez al día incrementó la $C_{\text{máx}}$ de midazolam (sustrato de la CYP3A4) 1,39 veces y el AUC 1,47 veces. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, everólimus, pimozida, quinidina, sirólimus, tacrólimus) se deben utilizar con precaución, ya que el lazertinib puede elevar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Sustratos de la PRCM

La administración conjunta de dosis múltiples de 160 mg de Lazcluze una vez al día incrementó la $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina (sustrato de la PRCM) 2,24 veces y el AUC 2,02 veces. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho que sean sustratos de la PRCM (p. ej., sunitinib) se deben utilizar con precaución, ya que el lazertinib puede elevar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Sustratos de la CYP1A2

No se puede excluir la inducción de CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente con sustratos de CYP1A2 (p.ej., tizanidina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante y hasta 3 semanas tras finalizar el tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes varones cuyas parejas sean mujeres con capacidad de quedarse embarazadas que utilicen un método anticonceptivo de alta eficacia (p. ej., preservativo) y no donar ni conservar semen durante el tratamiento y hasta 3 semanas después de la administración de la última dosis de lazertinib.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lazertinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (reducción de la supervivencia embrionofetal y del peso del feto) (ver sección 5.3). Sobre la base de su mecanismo de acción y de los datos de estudios realizados en animales, lazertinib puede provocar daños al feto cuando se administra a

mujeres embarazadas. Lazertinib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informada del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si lazertinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna o si afectan a la producción de leche. Dado que no se puede descartar el riesgo en el lactante, se debe aconsejar a las pacientes que no den el pecho durante el tratamiento ni en las 3 semanas siguientes a la última dosis de lazertinib.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de Lazcluze sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que lazertinib tiene efectos sobre los órganos reproductores en las hembras (disminución del número de ciclos de celo y cuerpos lúteos) y en los machos (alteraciones degenerativas en los testículos) y puede deteriorar la fertilidad en hembras y machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lazcluze sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento (como cansancio), que afecten a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (89 %), toxicidad ungueal (71 %), reacción relacionada con la perfusión (amivantamab) (63 %), hipoalbuminemia (amivantamab) (48 %), hepatotoxicidad (47 %), edema (amivantamab) (47 %), estomatitis (43 %), tromboembolismo venoso (37 %), parestesia (34 %), fatiga (32 %), estreñimiento (29 %), diarrea (29 %), piel seca (26 %), apetito disminuido (24 %), prurito (24 %), hipocalcemia (21 %), otros trastornos oculares (21 %) y náuseas (21 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes incluyeron tromboembolismo venoso (11 %), neumonía (4,0 %), erupción cutánea (3,1 %), enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (2,9 %), COVID-19 (2,4 %), hepatotoxicidad (2,4 %), derrame pleural (2,1 %), reacción relacionada con la perfusión (amivantamab) (2,1 %), insuficiencia respiratoria (1,4 %), fatiga (1,2 %), edema (amivantamab) (1,2 %), hipoalbuminemia (amivantamab) (1,2 %), e hiponatremia (1,2 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes que recibieron Lazcluze en combinación con amivantamab fueron erupción cutánea (6 %), reacción relacionada con la perfusión (amivantamab) (4,5 %), toxicidad ungueal (3,6 %), enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (2,9 %), tromboembolismo venoso (2,9 %), neumonía (1,9 %) y edema (amivantamab) (1,7 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron lazertinib en combinación con amivantamab.

Los datos reflejan la exposición a lazertinib en 421 pacientes que recibieron lazertinib en combinación con amivantamab en el estudio MARIPOSA. La mediana de la exposición a lazertinib fue de 18,5 meses (intervalo: de 0,2 a 31,4 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes que recibieron lazertinib en combinación con amivantamab			
Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia ^{a, b}	Muy frecuentes	48	5
Apetito disminuido		24	1,0
Hipocalcemia		21	2,1
Hipopotasemia		14	3,1
Hipomagnesemia	Frecuentes	5	0
Trastornos del sistema nervioso			
Parestesia ^a	Muy frecuentes	34	1,7
Mareo ^a		13	0
Trastornos oculares			
Otros trastornos oculares ^a	Muy frecuentes	21	0,5
Alteración visual ^a	Frecuentes	4,5	0
Queratitis		2,6	0,5
Crecimiento de las pestañas ^a		1,9	0
Trastornos vasculares			
Tromboembolismo venoso ^a	Muy frecuentes	37	11
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ^a	Frecuentes	3,1	1,2
Trastornos gastrointestinales			
Estomatitis ^a	Muy frecuentes	43	2,4
Diarrea		29	2,1
Estreñimiento		29	0
Náuseas		21	1,2
Vómitos		12	0,5
Dolor abdominal ^a		11	0
Hemorroides	Frecuentes	10	0,2
Trastornos hepato biliares			
Hepatotoxicidad ^a	Muy frecuentes	47	9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea ^a	Muy frecuentes	89	27
Toxicidad ungueal ^a		71	11
Piel seca ^a		26	1,0
Prurito		24	0,5
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuentes	6	0,2
Urticaria		1,2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	Muy frecuentes	17	0,5
Mialgia		13	0,7
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ^{a, b}	Muy frecuentes	47	2,9
Fatiga ^a		32	3,8

Pirexia		12	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión ^b	Muy frecuentes	63	6

^a términos agrupados

^b aplicable solo al amivantamab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolismo venoso

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV), como trombosis venosa profunda (14,5 %) y embolia pulmonar (EP) (17,3 %) en el 37 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3-4 en el 11 % y muertes ocurridas en el 0,5 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. Para obtener información sobre anticoagulantes profilácticos y el tratamiento de episodios TEV, ver secciones 4.2 y 4.4.

En los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab, la mediana de tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento TEV fue de 84 días. Los acontecimientos TEV motivaron la suspensión de cualquier tratamiento en el 2,9 % de los pacientes.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han notificado enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej. neumonitis) con el uso de lazertinib en combinación con amivantamab, así como con otros inhibidores de EGFR. Se notificó EPI o neumonitis en el 3,1 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab, incluido un 0,2 % de casos mortales. Fueron excluidos del estudio clínico los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiriera tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa (ver sección 4.4).

Reacciones cutáneas y ungueales

Se han producido erupción cutánea (incluida dermatitis acneiforme), prurito y piel seca. Se produjo erupción cutánea en el 89 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de grado 3 en el 27 % de los pacientes. En el 6 % de los pacientes se produjeron erupciones cutáneas que motivaron la suspensión de cualquier tratamiento. La erupción cutánea generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad ungueal en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los episodios fueron de grado 1 o 2, con episodios de toxicidad ungueal de grado 3 en el 11 % de los pacientes (ver sección 4.4).

Se llevó a cabo un estudio de fase 2 en pacientes tratados con Lazcluze en combinación con amivantamab para evaluar el uso de un tratamiento profiláctico con un antibiótico oral, un antibiótico tópico aplicado en el cuero cabelludo, una crema hidratante en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y un antiséptico en las manos y los pies (ver secciones 4.2 y 4.4). Se demostró una reducción de la incidencia de reacciones adversas dermatológicas de grado ≥ 2 durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con las medidas dermatológicas habituales empleadas en la práctica clínica (38,6 % frente al 76,5 %, $p < 0,0001$). Además, se observó una reducción de las reacciones adversas de grado ≥ 2 que afectaban al cuero cabelludo en las primeras 12 semanas de tratamiento (8,6 % frente al 29,4 %), así como una menor incidencia de reducciones de la dosis (7,1 % frente al 19,1 %), interrupciones (15,7 % frente al 33,8 %) y discontinuaciones del tratamiento (1,4 % frente al 4,4 %) debido a las reacciones adversas dermatológicas.

Trastornos oculares

Se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (2,6 %) en pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, alteraciones visuales y otros trastornos oculares. La mayoría de los episodios fueron de grado 1-2 (ver sección 4.4).

Hepatotoxicidad

Se produjeron reacciones relacionadas con la hepatotoxicidad en el 47 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1-2, con hepatotoxicidad de grado 3 - 4 en el 9 % de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos estuvieron relacionados con elevaciones de las transaminasas séricas (un 36 % de alanina aminotransferasa elevada y un 29 % de aspartato aminotransferasa elevada). La mayoría de los pacientes con elevaciones de las transaminasas pudieron continuar con el tratamiento del estudio sin modificación del mismo, mientras que un pequeño número se trató con una interrupción de la dosis o con una reducción de la misma. No hubo casos de insuficiencia hepática ni casos mortales de hepatotoxicidad en los estudios clínicos de lazertinib en combinación con amivantamab.

Se han identificado notificaciones aisladas de aumento de la fosfatasa alcalina y elevaciones prolongadas de la bilirrubina con lazertinib en monoterapia.

Parestesia

Se produjo parestesia en el 34 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 - 2, con parestesia de grado 3 en el 1,7 % de los pacientes. En la mayoría de los pacientes con parestesia, esta se resolvió con la interrupción o reducción de la dosis.

Estomatitis

Se produjo estomatitis en el 43 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 - 2, con estomatitis de grado 3 en el 2,4 % de los pacientes.

Diarrea

Se produjo diarrea en el 29 % de los pacientes tratados con lazertinib en combinación con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 - 2, con diarrea de grado 3 en el 2,1 % de los pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Existen pocos datos clínicos sobre el tratamiento con lazertinib en pacientes a partir de 75 años de edad (ver sección 5.1). En los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) se notificaron más acontecimientos adversos de grado 3 o superior en comparación con los pacientes < 65 años (81 % frente a 70 %). Aunque las tasas de interrupciones del tratamiento y de reducciones de dosis fueron similares, la tasa de acontecimientos adversos que condujeron a alguna interrupción del tratamiento fue mayor en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes < 65 años (47 % frente a 25 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Lazcluze. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Lazcluze y adoptar medidas generales de apoyo. Se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EB09.

Mecanismo de acción

Lazertinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR. Inhibe selectivamente tanto las mutaciones activadoras primarias del EGFR (mutación de delección en el exón 19 y mutación de sustitución L858R en el exón 21) como la mutación de resistencia al EGFR T790M, con menos actividad contra el EGFR natural.

Efectos farmacodinámicos

Sobre la base de los análisis de exposición-respuesta para fines de seguridad, la parestesia y la estomatitis parecieron mostrar una tendencia al aumento de la incidencia con el aumento de la exposición a lazertinib.

Electrofisiología cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QTc de lazertinib se evaluó mediante un análisis de exposición-respuesta (E-R) realizado con datos clínicos de 243 pacientes con CPNM que recibieron 20, 40, 80, 120, 160, 240 o 320 mg de lazertinib una vez al día en un estudio de fase I/II. El análisis de E-R no reveló una relación clínicamente relevante entre la concentración plasmática de lazertinib y la variación en el intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

MARIPOSA es un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Lazcluze en combinación con amivantamab en comparación con la monoterapia con osimertinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR no susceptible de tratamiento curativo. Las muestras de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones del EGFR frecuentes (mutación de delección en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), detectadas en un análisis local. Las muestras de tejido tumoral (94 %), y/o plasma (6 %) de todos los pacientes se analizaron a nivel local para determinar el estado de la mutación de delección en el exón 19 y/o la mutación de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 65 % y secuenciación de nueva generación (NGS) en el 35 % de los pacientes.

Se aleatorizó en total a 1 074 pacientes (2:2:1) para recibir Lazcluze en combinación con amivantamab, monoterapia con osimertinib o monoterapia con Lazcluze hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Lazcluze se administró en dosis de 240 mg una vez al día por vía oral. Se administró amivantamab por vía intravenosa en dosis de 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Se administró osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día por vía

oral. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (mutación de delección en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), raza (asiática o no asiática), y antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no).

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 63 (intervalo: 25–88) años; el 45 % de los pacientes tenían ≥ 65 años y el 11 % tenían ≥ 75 años; el 62 % eran mujeres; el 59 % eran de raza asiática y el 38 % eran de raza blanca. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) era 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % de los pacientes no había fumado nunca; el 41 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales; y el 90 % de los pacientes tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. Con respecto al estado de mutación del EGFR, el 60 % eran mutaciones por delección en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

Se demostró que el tratamiento con Lazcluze combinado con amivantamab ofrecía una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la evaluación RCIE.

El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG de Lazcluze en combinación con amivantamab en comparación con osimertinib (ver tabla 4 y figura 2).

En la tabla 4, la figura 1 y la figura 2 se resumen los resultados de eficacia de Lazcluze en combinación con amivantamab.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA		
	Lazcluze + amivantamab (N= 429)	Osimertinib (N= 429)
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^a		
Número de acontecimientos	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,70 (0,58; 0,85); <i>p</i> = 0,0002	
Supervivencia global (SG)		
Número de acontecimientos	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,75 (0,61; 0,92); <i>p</i> = 0,0048	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^{a,b}		
TRO % (IC del 95 %)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
Duración de la respuesta (DR) ^{a, b}		
Mediana, meses (IC del 95 %)	25.8 (20.3; 33.9)	18.1 (14.8; 20.1)

RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

La fecha de corte de datos de los resultados de SLP fue el 11 de agosto de 2023 con una mediana de seguimiento de 22,0 meses. La fecha de corte de datos de los resultados de TRO y DR fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses. Los resultados de SG son del corte de datos del 04 diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

^a RCIE de RECIST v1.1.

^b En base a respondedores confirmados

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo según la evaluación RCIE

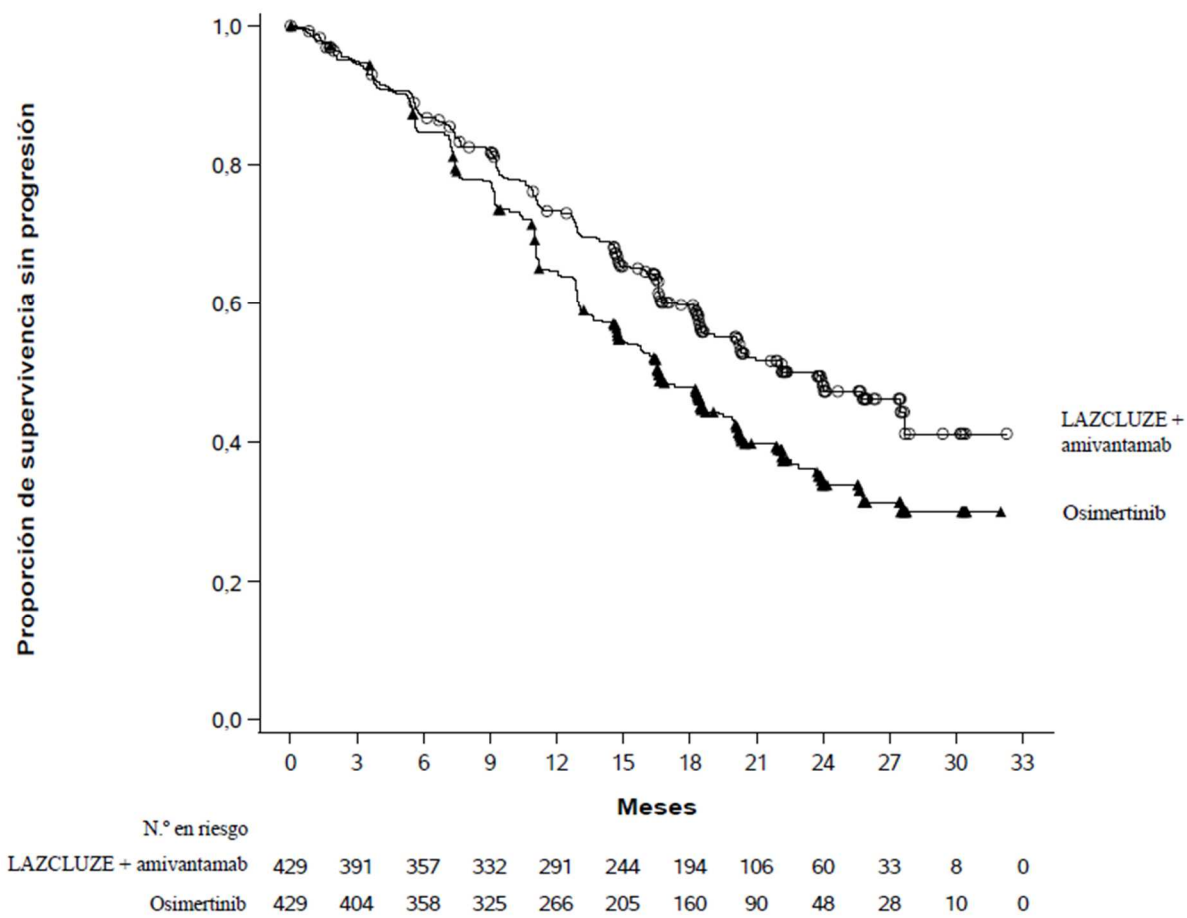
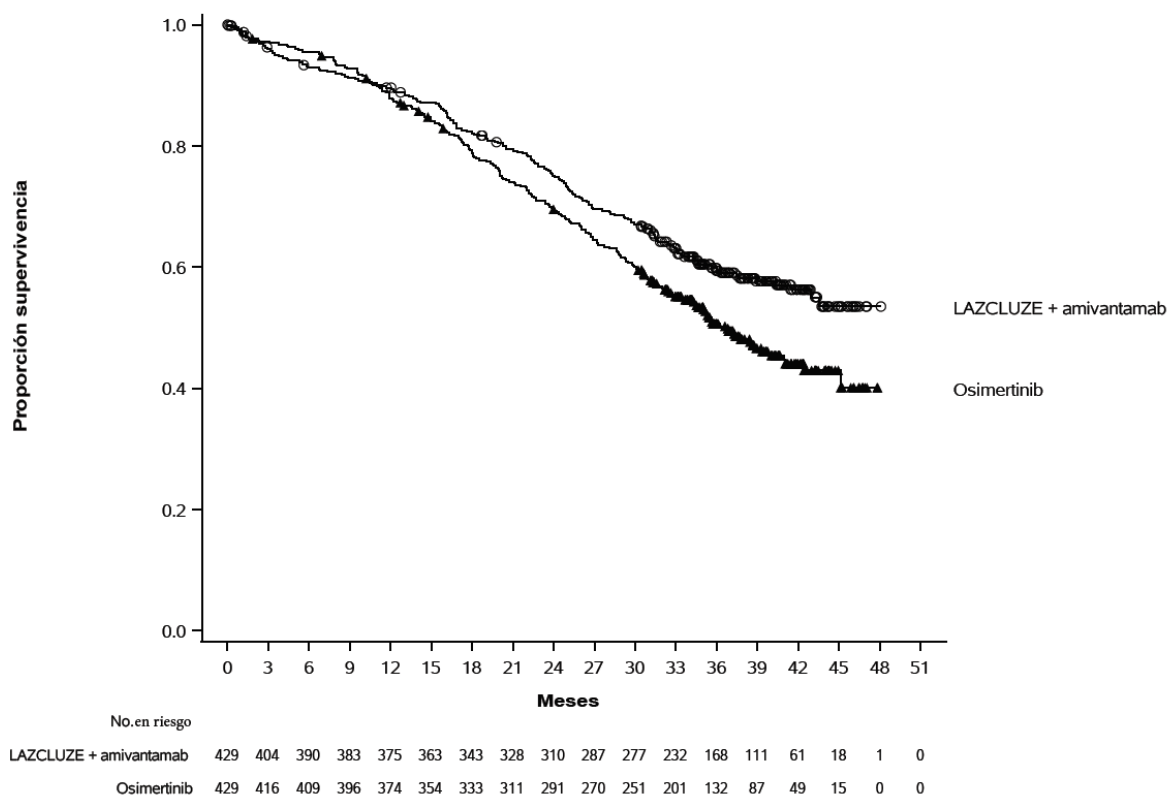


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



La TRO intracraneal y la DR por RCIE fueron variables preespecificadas en MARIPOSA. En el subconjunto de pacientes con lesiones intracraneales al inicio, la combinación de Lazcluze y amivantamab demostró una TRO intracraneal similar al control. Por protocolo, todos los pacientes del estudio MARIPOSA se sometieron a RM cerebrales en serie para evaluar la respuesta intracraneal y su duración. Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: TRO y DR intracraneal mediante evaluación RCIE en pacientes con lesiones intracraneales al inicio		
	Lazcluze + amivantamab (N= 180)	Osimertinib (N= 186)
Evaluación de la respuesta de los tumores intracraneales		
TRO intracraneal (RC+RP), % (IC del 95 %)	78 % (71 %; 84 %)	77 % (71 %; 83 %)
Respuesta completa	64 %	59 %
DR intracraneal		
Mediana, meses (IC del 95 %)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable
Los resultados de TRO y DR intracraneal son de un corte de datos del 04 de diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lazcluze en todos los grupos de la población pediátrica en el cáncer de pulmón no microcítico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de dosis únicas y múltiples una vez al día, la concentración plasmática máxima de lazertinib (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC)

aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 20 a 320 mg.

La exposición plasmática en el estado estacionario se alcanzó el día 15 de administración una vez al día y se observó una acumulación de aproximadamente dos veces en el estado estacionario con una dosis de 240 mg una vez al día.

La exposición plasmática de lazertinib fue comparable cuando se administró lazertinib en combinación con amivantamab o en monoterapia.

Absorción

La mediana de tiempo hasta la $C_{\text{máx}}$ de la dosis única en estado estacionario fue comparable y osciló entre 2 y 4 horas.

Tras la administración de lazertinib 240 mg con una comida rica en grasas (800~1 000 kcal, contenido de grasa de aproximadamente el 50 %), la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de lazertinib fueron comparables a los obtenidos en condiciones de ayuno, lo que sugiere que lazertinib se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Lazertinib se distribuyó ampliamente, con un volumen aparente de distribución medio (CV%) de 4 264 (43,2 %) l en dosis de 240 mg. La media de la unión de lazertinib a las proteínas plasmáticas (CV%) fue de aproximadamente el 99,2 % (0,13 %) en humanos. Lazertinib demostró una unión covalente a las proteínas de la sangre y el plasma humanos tras la administración oral y durante las incubaciones *in vitro*.

Metabolismo

Lazertinib es metabolizado principalmente por conjugación con glutatión, ya sea enzimática mediante glutatión S-transferasa (GST) o no enzimática, así como por la CYP3A4. Los metabolitos más abundantes son catabolitos de glutatión y se consideran clínicamente inactivos. La exposición plasmática de lazertinib se vio afectada por el metabolismo mediado por GSTM1, lo que dio lugar a una exposición menor (diferencia de menos del doble) en pacientes sin genotipo nulo de GSTM1. No se precisa ajuste basado en el estado de GSTM1.

Eliminación

El aclaramiento aparente y la semivida terminal medias (CV%) de lazertinib en dosis de 240 mg fueron 44,5 (29,5 %) l/h y 64,7 (32,8 %) horas, respectivamente.

Excreción

Tras una dosis oral única de lazertinib radiomarcado, aproximadamente el 86 % de la dosis se recuperó en las heces (< 5 % inalterado) y el 4 % en la orina (< 0,5 % inalterado).

Administración conjunta con sustratos de OCT1 y UGT1A1

La administración conjunta de dosis múltiples de Lazcluze no elevó ni la $C_{\text{máx}}$ ni el AUC de la metformina (sustrato de OCT1). Lazcluze no inhibe OCT1.

Según los estudios *in vitro*, Lazcluze puede inhibir la UGT1A1. Sin embargo, debido a la ausencia de efecto sobre las concentraciones de bilirrubina indirecta observada en los estudios clínicos, no se prevé interacción clínicamente relevante con sustratos de UGT1A1.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Según el análisis de FC poblacional, en la farmacocinética de lazertinib no se observaron diferencias clínicamente significativas basadas en la edad.

Insuficiencia renal

Según el análisis de FC poblacional, no se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave con una filtración glomerular estimada (FGe) de 15 a 89 ml/minuto. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave (FGe de 15 a 29 ml/minuto) son limitados ($n = 3$), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal terminal (FGe < 15 ml/minuto).

Insuficiencia hepática

Según los resultados de un estudio de farmacología clínica, la insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la FC de dosis únicas de lazertinib. Según el análisis de FC poblacional, no se precisa un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN o LSN $<$ bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN y cualquier AST) o moderada ($1,5 \times$ LSN $<$ bilirrubina total $\leq 3 \times$ LSN y cualquier AST). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier AST).

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de lazertinib en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la FC de lazertinib en función del sexo, el peso corporal, la raza, el origen étnico, los valores analíticos iniciales (aclaramiento de creatinina, albúmina, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa), el estado funcional ECOG, el tipo de mutación del EGFR, el estadio del cáncer en el diagnóstico inicial, los tratamientos anteriores, las metástasis cerebrales y los antecedentes de tabaquismo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los principales hallazgos observados en estudios de toxicidad a dosis repetidas con lazertinib en ratas y perros fueron desde atrofia epitelial leve, hasta erosiones degenerativas, inflamación y necrosis que afectó al ojo (atrofia corneal), la piel (pelaje fino y áspero, degeneración de los folículos pilosos, alopecia, úlcera), el hígado (elevación de las enzimas hepáticas, hipertrofia de las células de Kupffer y necrosis hepatocelular), los pulmones (infiltrado de macrófagos alveolares, inflamación pulmonar e hiperplasia de células alveolares de tipo II), el riñón (dilatación tubular, necrosis papilar, elevación de la concentración de urea, de creatinina (solo hembras), de fósforo inorgánico y de potasio), el aparato digestivo (atrofia epitelial esofágica, debilitamiento/fusión de vellosidades en el duodeno y el yeyuno, heces líquidas), el aparato reproductor (degeneración tubular testicular, hipospermia, disminución de los ciclos de celo y los cuerpos lúteos, atrofia del útero y la vagina). Estos hallazgos se observaron en animales con intervalos de exposición de 0,9 a 3,4 veces las exposiciones estimadas de los pacientes a los que se administró la dosis recomendada (240 mg) y se resolvieron total o parcialmente durante las fases de recuperación. El corazón se consideró un órgano diana solamente en el perro y ocurrió a niveles de exposición 7 veces superiores a los niveles de exposición esperados con la dosis recomendada para humanos.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se observaron pruebas de genotoxicidad con lazertinib en estudios de mutagenicidad bacteriana *in vitro*, anomalía cromosómica *in vitro* y pruebas de los micronúcleos *in vivo* en ratas. No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico del lazertinib.

Toxicidad para la reproducción

Según los estudios con animales, el tratamiento con lazertinib puede afectar a la fertilidad de machos y hembras. Se observaron cambios degenerativos en los testículos de ratas y perros que provocaron una reducción del espermatozoides luminal en perros tras la exposición a lazertinib durante 1 mes a niveles de exposición clínicamente significativos. Se observó una disminución del número de cuerpos lúteos en los ovarios de ratas expuestas a lazertinib durante ≥ 1 mes a niveles de exposición clínicamente significativos. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano con ratas macho y hembra, lazertinib indujo una disminución del número de ciclos de celo, un aumento de la pérdida posimplantación y una reducción del tamaño de la camada con el nivel de dosis aproximado a la exposición clínica en humanos a la dosis recomendada de 240 mg o por debajo de dicho nivel.

Se observó toxicidad para el desarrollo en estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos. En ratas, se observó disminución del peso del feto asociada con toxicidad materna con una exposición materna aproximadamente 4 veces superior a la exposición clínica en humanos a dosis de 240 mg. En conejos, se observó un aumento de la incidencia de fusión ósea en el cráneo del feto (arco cigomático fusionado con el maxilar) con exposiciones maternas bastante por debajo de la exposición clínica en humanos a dosis de 240 mg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Sílice, coloide hidrófobo
Croscarmelosa de sodio (E468)
Celulosa microcristalina (E460 (i))
Manitol (E421)
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento con película

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película

Copolímero de injerto de macrogol y alcohol polivinílico (E1209)
Alcohol polivinílico (E1203)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo I (E471)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película

Copolímero de injerto de macrogol de alcohol polivinílico (E1209)
Alcohol polivinílico (E1203)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo I (E471)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película

Blister

Película de policloruro de vinilo – policlorotrifluoroetileno (PVC-PCTFE) y lámina de aluminio a presión.

- Un envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (2 estuches que contienen 28 comprimidos cada uno).

Frasco

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 60 o 90 comprimidos. Cada envase de contiene un frasco.

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película

Blister

Película de policloruro de vinilo – policlorotrifluoroetileno (PVC-PCTFE) y lámina de aluminio a presión.

- Un envase de contiene 14 comprimidos recubiertos con película (1 estuche que contiene 14 comprimidos).
- Un envase de contiene 28 comprimidos recubiertos con película (2 estuches que contienen 14 comprimidos cada uno).

Frasco

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Cada envase de contiene un frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DEL ESTUCHE 80 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar los comprimidos enteros.
No machacar, partir, ni masticar el comprimido.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ESTUCHE EXTERIOR 80 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

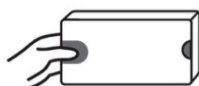
3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película

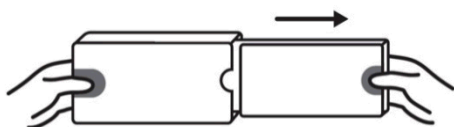
5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar los comprimidos enteros.
No machacar, partir, ni masticar el comprimido.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

(1) Mantener presionado



(2) Extraer

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ESTUCHE INTERIOR 80 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

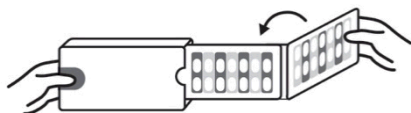
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

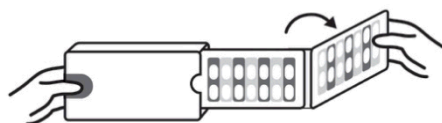
Lote

5. OTROS

Doblar para cerrar



Desplegar para abrir



INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER 80 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DEL ESTUCHE 240 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar los comprimidos enteros.

No machacar, partir, ni masticar el comprimido.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/004 (14 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/24/1886/005 (28 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película

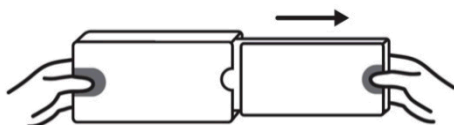
5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar los comprimidos enteros.
No machacar, partir, ni masticar el comprimido.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

(1) Mantener presionado



(2) Extraer



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/004 (14 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/24/1886/005 (28 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ESTUCHE INTERIOR 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

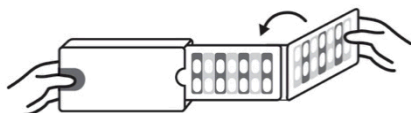
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

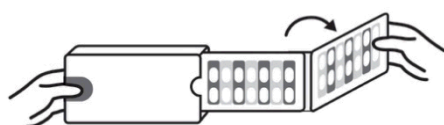
Lote

5. OTROS

Doblar para cerrar



Desplegar para abrir



INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER 240 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DEL FRASCO 80 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar los comprimidos enteros.

No machacar, partir, ni masticar el comprimido.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/002 (60 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/24/1886/003 (90 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ETIQUETA DEL FRASCO 80 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos

90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Tragar los comprimidos enteros.

No machacar, partir, ni masticar el comprimido.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/002 (60 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/24/1886/003 (90 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DEL FRASCO 240 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar los comprimidos enteros.
No machacar, partir, ni masticar el comprimido.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

El medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1886/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ETIQUETA DEL FRASCO 240 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película
lazertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 240 mg de lazertinib (como mesilato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar los comprimidos enteros.
No machacar, partir, ni masticar el comprimido.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Janssen-Cilag International NV

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/24/1886/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Lazcluze 80 mg comprimidos recubiertos con película **Lazcluze 240 mg comprimidos recubiertos con película** lazertinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lazcluze y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lazcluze
3. Cómo tomar Lazcluze
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lazcluze
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lazcluze y para qué se utiliza

Lazcluze es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo «lazertinib». Pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la proteína cinasa.

Lazcluze se utiliza con amivantamab, otro medicamento para el cáncer, para tratar a adultos que tienen un tipo de cáncer de pulmón llamado «cáncer de pulmón no microcítico». Se utiliza cuando el cáncer está avanzado (la curación es poco probable) y ha sufrido ciertos cambios (mutación de delección en el exón 19 o mutación de sustitución en el exón 21) en un gen llamado *EGFR*.

Existe un prospecto separado para amivantamab. Léalo antes de iniciar el tratamiento.

El gen *EGFR* fabrica una proteína, el EGFR, que interviene en el crecimiento y la supervivencia de las células. Las mutaciones (cambios) en el gen *EGFR* modifican la forma de esta proteína, lo que puede hacer que las células cancerosas crezcan y se extiendan por el organismo. El principio activo de Lazcluze, lazertinib, actúa bloqueando la proteína defectuosa y puede ayudar a ralentizar o detener el crecimiento del cáncer de pulmón que padece. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor. Lazertinib se dirige a las mutaciones de las proteínas EGFR que se sabe que causan cáncer, mientras que tiene menos efecto sobre las proteínas EGFR normales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lazcluze

No tome Lazcluze

- si es alérgico a lazertinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Lazcluze.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Lazcluze si:

- ha padecido inflamación de los pulmones (una afección llamada «enfermedad pulmonar intersticial» o «neumonitis»).

Informe inmediatamente a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos adversos (para más información, consulte la sección 4 «Efectos adversos graves»):

- Problemas en la piel. Para reducir el riesgo de problemas en la piel y su gravedad, use ropa protectora, aplíquese protector solar de amplio espectro UVA/UVB y utilice regularmente cremas hidratantes (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan componentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) mientras esté tomando este medicamento. Tendrá que mantenerse alejado del sol y seguir haciendo esto durante los 2 meses siguientes a la interrupción del tratamiento. Su médico le puede recomendar empezar a usar uno o varios antibióticos y un antiséptico para lavarse las manos y los pies para reducir el riesgo y la gravedad de los problemas cutáneos, y le puede tratar con (un) medicamento(s) o enviar a ver a un especialista de la piel (dermatólogo) si tiene reacciones cutáneas durante el tratamiento.
- Dificultad repentina para respirar, tos o fiebre que puedan indicar la presencia de una inflamación de los pulmones. La afección puede poner en peligro su vida, por lo que los profesionales sanitarios le vigilarán para controlar los posibles síntomas.
- Cuando se utiliza con otro medicamento llamado amivantamab se pueden producir efectos adversos que pueden poner en peligro su vida (debido a la formación de coágulos de sangre en las venas). Su médico le dará medicamentos adicionales para ayudar a prevenir los coágulos de sangre durante el tratamiento y le vigilará para controlar posibles síntomas.
- Problemas en los ojos. Si tiene problemas de visión o dolor en los ojos, póngase en contacto con su médico o enfermero inmediatamente. Si usa lentes de contacto y tiene algún síntoma ocular nuevo, deje de usarlas e informe a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

Lazcluze no se ha estudiado en niños y adolescentes. No dé este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Lazcluze

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Lazcluze puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Lazcluze.

Los siguientes medicamentos podrían reducir la eficacia de Lazcluze:

- **Carbamazepina o fenitoína** (antiepiléptico utilizado para tratar convulsiones o crisis epilépticas)
- **Rifampicina** (utilizada para tratar la tuberculosis)
- **Hierba de San Juan** (una planta medicinal utilizada para tratar la ansiedad y la depresión leve).
- **Bosentán** (utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar)
- **Efavirenz** (utilizado para el tratamiento y la prevención de la infección por VIH-1)
- **Modafinilo** (utilizado para los trastornos del sueño).

Lazcluze puede afectar a la eficacia de otros medicamentos y/o aumentar el riesgo de efectos adversos de estos medicamentos:

- **Tizanidina** (utilizada para relajar los músculos)
- **Ciclosporina o sirólimus o tacrólimus** (utilizados para inhibir el sistema inmunitario)
- **Everólimus** (utilizado para tratar el cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos de origen pancreático, gastrointestinal o pulmonar y carcinoma de células renales)
- **Pimozida** (utilizada en pacientes con síndrome de Tourette)
- **Quinidina** (utilizada para tratar la malaria)

- **Sunitinib** (utilizado para tratar tumores estromáticos gastrointestinales, carcinomas de células renales y tumores neuroendocrinos de origen pancreático).

Esta lista de medicamentos no es exhaustiva. Informe a su profesional sanitario de todos los medicamentos que esté tomando. Su médico le indicará cuál es el mejor tratamiento para usted.

Embarazo

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- Es posible que este medicamento pueda ser perjudicial para el feto. Si usted se queda embarazada durante el tratamiento, informe de inmediato a su médico. Usted y su médico decidirán si debe seguir tomando Lazcluze.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 semanas después del mismo.
- Los pacientes varones con una pareja que pueda quedarse embarazada deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces, como el preservativo, y no donar esperma durante el tratamiento con Lazcluze y durante 3 semanas después de finalizar el tratamiento.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con Lazcluze y durante 3 semanas después de cesar el tratamiento, ya que se desconoce si existe un riesgo para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Lazcluze sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Si se siente cansado después de tomar Lazcluze, no conduzca ni use máquinas.

Lazcluze contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, "exento de sodio".

3. Cómo tomar Lazcluze

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto debe tomar

- La dosis recomendada es de 240 mg al día con amivantamab.
- Si experimenta ciertos efectos adversos, su médico puede reducir la dosis a 160 mg u 80 mg al día.

Cómo tomarlo

- Lazcluze se toma por vía oral.
- Trague el comprimido entero. No machaque, parta, ni mastique el comprimido.
- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar Lazcluze. Espere hasta la hora de la siguiente dosis.

Si toma más Lazcluze del que debe

Si toma más de la dosis normal, póngase en contacto con su médico. Puede que aumente el riesgo de sufrir efectos adversos.

Si olvidó tomar Lazcluze

Si olvidó una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si quedan menos de 12 horas para la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis normal a la hora prevista.

Si interrumpe el tratamiento con Lazcluze

No deje de tomar este medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Los siguientes efectos adversos han sido notificados en estudios clínicos con Lazcluze en combinación con amivantamab. Informe inmediatamente a su médico si nota los siguientes efectos adversos graves:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Problemas en la piel, como erupción cutánea (incluido el acné), piel seca, picazón, dolor y enrojecimiento. Informe a su médico si sus problemas en la piel empeoran.
- Coágulos de sangre en las venas, especialmente en los pulmones o las piernas. Los síntomas pueden incluir dolor agudo en el pecho, dificultad para respirar, respiración rápida, dolor en las piernas e hinchazón en los brazos o las piernas.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Signos de inflamación y cicatrices en los pulmones, como dificultad repentina para respirar, falta de aliento, tos o fiebre. Esto podría provocar un daño permanente. Puede que su médico quiera interrumpir el tratamiento con Lazcluze si presenta este efecto adverso.
- Signos de inflamación de la córnea (parte frontal del ojo), como enrojecimiento de los ojos, dolor en los ojos, problemas de visión o sensibilidad a la luz.
- Problemas oculares - como problemas de visión o crecimiento de las pestañas.

Informe inmediatamente a su médico si nota los efectos adversos graves citados anteriormente.

Otros efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico. Entre ellos se incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- problemas en las uñas
- signos de reacción a la perfusión de amivantamab
- nivel bajo de la proteína «albúmina» en la sangre
- toxicidad hepática
- hinchazón causada por la acumulación de líquido en el organismo
- llagas en la boca
- daño en los nervios que puede causar hormigueo, entumecimiento, dolor o pérdida de la sensación de dolor
- sensación de mucho cansancio
- diarrea
- estreñimiento
- apetito disminuido
- nivel bajo de calcio en la sangre
- sentirse enfermo
- espasmos musculares
- nivel bajo de potasio en sangre
- sensación de mareo
- dolores musculares
- vómitos
- fiebre

- dolor de vientre.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- hemorroides
- enrojecimiento, hinchazón, descamación o dolor a la palpación, principalmente en las manos o los pies
- nivel bajo de magnesio en la sangre
- erupción con picor (urticaria).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lazcluze

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase (lámina de aluminio del blíster, estuche interior, estuche exterior, frasco y envase) después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lazcluze

- El principio activo es lazertinib (como mesilato monohidrato). Cada comprimido recubierto con película de 80 mg contiene 80 mg de lazertinib. Cada comprimido recubierto con película de 240 mg contiene 240 mg de lazertinib.
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: sílice coloide hidrófobo, croscarmelosa de sodio (E468), celulosa microcristalina (E460 (i)), manitol (E421) y estearato de magnesio (E572). Ver sección 2 «Lazcluze contiene sodio».

Recubrimiento del comprimido: Copolímero de injerto de macrogol y alcohol polivinílico (E1209), alcohol polivinílico (E1203), monocaprilcaprato de glicerol tipo I (E471), dióxido de titanio (E171) y talco (E553b). Cada comprimido de 80 mg también contiene óxido de hierro amarillo (E172). Cada comprimido de 240 mg también contiene óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Lazcluze 80 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película ovalados, amarillos, de 14 mm de largo y grabados con «LZ» por una cara y «80» por la otra. Lazcluze 80 mg está disponible en envases de 56 comprimidos recubiertos con película (dos estuches de cartón de 28 comprimidos cada uno) o frascos de 60 o 90 comprimidos.

Lazcluze 240 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película ovalados, morados rojizos, de 20 mm de largo y grabados con «LZ» por una cara y «240» por la otra. Lazcluze 240 mg está disponible en envases de 14 comprimidos recubiertos con película (un estuche de cartón de

14 comprimidos), envases de 28 comprimidos recubiertos con película (dos estuches de cartón de 14 comprimidos cada uno) o frascos de 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen,
Borgo San Michele
Latina 04100
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.