

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).
INN. *Lazertinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed 14 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „LZ“ ja teisel küljel on „80“.

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punakaslillad ovaalsed 20 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „LZ“ ja teisel küljel on „240“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lazcluze kombinatsioonis amivantamabiga on näidustatud *EGFR* 19. eksoni deletsioonide või 21. eksoni L858R asendusmutatsioonidega kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lazcluze'ga peab alustama vähiravile spetsialiseerunud arst.

Enne ravi alustamist Lazcluze'ga tuleb valideeritud testimeetodil kindlaks teha epidermaalse kasvufaktori retseptori (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) mutatsioonpositiivne staatus kasvajakoes või plasmaproovis. Kui plasmaproovis mutatsioone ei leita, tuleb analüüsida kasvajakudet (tingimusel, et proovimaterjal on piisavalt kvaliteetne ja selle kogus piisav), sest plasmatesti kasutamisel võib saada valenegatiivse tulemuse.

Annustamine

Lazcluze soovitatav annus on 240 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis amivantamabiga.

Lazcluze't on soovitatav manustada mis tahes ajal enne amivantamabi, kui neid ravimeid manustatakse samal päeval. Lugege teavet amivantamabi soovitatava annustamise kohta amivantamabi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2.

Venoosse trombemboolia (VTE) juhud samaaegsel kasutamisel amivantamabiga

Lazcluze't kombinatsioonis amivantamabiga saavatele patsientidele tuleb ravi alustamisel manustada venoosse trombemboolia (VTE) juhtude ennetamiseks profülaktilisi antikoagulante. Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulanti (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (*low-molecular weight heparin*, LMWH). K-vitamiini antagonistide ei ole soovitatav kasutada.

Naha ja küünte reaktsioonid

Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid päikese käes viibimist ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast Lazcluze kombinatsioonravi ning kuivadel piirkondadel on soovitatav kasutada alkoholivaba pehmendavat kreemi. Lisainfot naha ja küünte reaktsioonide profülaktika kohta vt lõik 4.4.

Ravi kestus

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahele jäänud annus

Kui Lazcluze kavakohane annus jääb vahele, võib selle manustada 12 tunni jooksul. Kui annuse võtmiseks ettenähtud ajast on möödunud üle 12 tunni, siis **ei tohi** vahelejäänud annust manustada ja järgmine annus tuleb manustada tavapärase annustamisskeemi järgi.

Annuse muutmine

Soovitused annuse vähendamiseks kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitused Lazcluze annuse vähendamiseks kõrvaltoimete korral

Annuse vähendamine	Soovitatav annus
Algannus	240 mg üks kord ööpäevas
1. annuse vähendamine	160 mg üks kord ööpäevas
2. annuse vähendamine	80 mg üks kord ööpäevas
3. annuse vähendamine	Lõpetada Lazcluze manustamine

Annuse muutmine spetsiifiliste kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 2.

Teavet amivantamabi annuse muutmise kohta vt amivantamabi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2.

Tabel 2. Soovitused Lazcluze ja amivantamabi annuste muutmiseks kõrvaltoimete korral*

Kõrvaltoime	Raskus	Annuse muutmine
Interstitsiaalne kopsuhaigus (<i>interstitial lung disease</i> , ILD) / pneumoniit	Kõik raskusastmed	• Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine, kui kahtlustatakse ILD/pneumoniiti. • Lõpetada jäädavalt Lazcluze ja amivantamabi kasutamine, kui ILD/pneumoniit on kinnitatud.

Venoosse trombemboolia (VTE) juhud (vt lõik 4.4)	Kliiniliselt ebastabiilsed juhud (nt respiratoorne puudulikkus või südame funktsioonihäire)	• Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine, kuni patsiendi kliiniline seisund on stabiilne. Seejärel võib taasalustada mõlema ravimpreparaadi kasutamist samades annustes.
	Korduv VTE juht vaatamata terapeutilisel tasemel antikoagulatsioonile	• Lõpetada jäädavalt Lazcluze ja amivantamabi kasutamine. Ravi võib jätkata Lazcluze sama annusega.
Naha ja küünte reaktsioonid (vt lõik 4.4)	1. raskusaste	• Alustada toetavat ravi. • Hinnata seisundit uuesti 2 nädala pärast.
	2. raskusaste	• Alustada toetavat ravi. • Kui seisund ei ole 2 nädala pärast paranenud, vähendada amivantamabi annust ja jätkata Lazcluze kasutamist. • Hinnata seisundit uuesti 2 nädala pärast, kui paranemine puudub, vähendada Lazcluze annust, kuni seisund on taastunud $\leq$ 1. raskusastmeni (tabel 1).
	3. raskusaste	• Alustada toetavat ravi. • Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine. • Seisundi taastumisel $\leq$ 2. raskusastmeni taasalustada mõlema ravimpreparaadi manustamist samas annuses või kaaluda annuse vähendamist, eelistatult vähendades esmalt amivantamabi annust. • Kui 2 nädala pärast paranemine puudub, lõpetada jäädavalt nii Lazcluze kui ka amivantamabi kasutamine.
	4. raskusaste (sh rasked bulloossed, villistuvad või eksfoliatiivsed nahaseisundid, nt toksiline epidermaalne nekrolüüs)	• Lõpetada jäädavalt amivantamabi kasutamine ja jätkata Lazcluze manustamist. • Peatada Lazcluze kasutamine, kuni seisund on taastunud $\leq$ 2. raskusastmeni või ravieelseni. • Seisundi taastumisel $\leq$ 2. raskusastmeni taasalustada Lazcluze manustamist samas annuses.

Maksatoksilisus	3. kuni 4. raskusaste	• Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine. • Seisundi taastumisel ≤ 1. raskusastmeni taaslustada mõlema ravimi manustamist samas annuses või kaaluda annuse vähendamist, eelistatult vähendades esmalt amivantamabi annust.
Paresteesia	3. kuni 4. raskusaste	• Alustada toetavat ravi. • Peatada Lazcluze kasutamine, kuni seisund on taastunud ≤ 1. raskusastmeni või ravieelseni. Taasalustada Lazcluze manustamist samas annuses või kaaluda annuse vähendamist. • Kui 4 nädala pärast paranemine puudub, kaaluda ravi jäädavat lõpetamist Lazcluze'ga.
Köhulahtisus	3. raskusaste	• Alustada toetavat ravi. • Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine. • Seisundi taastumisel ≤ 1. raskusastmeni taaslustada mõlema ravimi manustamist samas annuses või kaaluda annuse vähendamist, eelistatult vähendades esmalt amivantamabi annust.
	4. raskusaste	• Alustada toetavat ravi. • Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine. • Seisundi taastumisel ≤ 1. raskusastmeni vähendada annust, eelistatult vähendades esmalt amivantamabi annust.
Stomatiit	3. kuni 4. raskusaste	• Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine. • Seisundi taastumisel ≤ 2. raskusastmeni taaslustada mõlema ravimi manustamist samas annuses või kaaluda annuse vähendamist, eelistatult vähendades esmalt amivantamabi annust.

Teised kõrvaltoimed	3. kuni 4. raskusaste	• Peatada Lazcluze ja amivantamabi kasutamine, kuni kõrvaltoime laheneb ≤ 1. raskusastmeni või ravieelseni. • Taasalustada ühe või mõlema ravimpreparaadi manustamist, eelistades esmalt Lazcluze taasmanustamist vähendatud annuses, välja arvatud juhul, kui oletatakse kõrvaltoime kindlat seost Lazcluze'ga. • Kaaluda nii Lazcluze kui ka amivantamabi kasutamise jäädavat lõpetamist, kui 4 nädala pärast ei ole seisund taandunud.
----------------------------	-----------------------	---

* Amivantamabi soovitatava annuse kohta lugege teavet amivantamabi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientide kohta on olemas piiratud andmed. Lasertiniibi farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on teadmata. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul on nõutav ettevaatus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Lasertiniibi farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel on teadmata. Raske maksakahjustusega patsientide puhul on nõutav ettevaatus (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub lasertiniibi asjakohane kasutus lastel mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Manustamisviis

Lazcluze on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb neelata tervelt, koos toiduga või ilma. Tablette ei tohi purustada, poolitada ega närida.

Kui patsient oksendab mis tahes ajal pärast Lazcluze võtmist, tuleb järgmine annus võtta järgmisel päeval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Lasertiniibi ja amivantamabiga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD-laadsetest kõrvaltoimetest (nt pneumoniit), kaasa arvatud letaalsed juhud (vt lõik 4.8). Olulisest kliinilisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis ILD, ravimindutseeritud ILD, steroidravi vajanud kiirituspneumoniit või mis tahes kliiniliselt aktiivse ILD tunnused.

Patsiente tuleb jälgida sümptomite suhtes, mis viitavad ILD/pneumoniidile (nt düspnoe, köha, palavik). Sümptomite tekkimisel tuleb ravi Lazcluze'ga peatada nende sümptomite uurimise ajaks. Arvatava ILD või ILD-laadsete kõrvaltoimete korral tuleb hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada ravi. Lazcluze kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada, kui patsiendil kinnitatakse ILD või ILD-laadsed kõrvaltoimed (vt lõik 4.2).

Venoosse trombemboolia (VTE) juhud

Lazcluze't kombinatsioonis amivantamabiga saavatel patsientidel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest, sh süvaveenitromboos (*deep vein thrombosis*, DVT) ja pulmonaalne emboolia (PE), sh letaalsed juhud (vt lõik 4.8). Kliiniliste ravijuhendite alusel peavad patsiendid saama profülaktilistes annustes kas otsese toimega suukaudset antikoagulant (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) või madalmolekulaarset hepariini (*low-molecular weight heparin*, LMWH). K-vitamiini antagoniste ei ole soovitatav kasutada.

Patsienti tuleb jälgida VTE juhu nähtude ja sümptomite suhtes. VTE juhuga patsiente tuleb ravida antikoagulantidega vastavalt kliinilisele näidustusele. Kliiniliselt ebastabiilsete VTE juhtude korral tuleb ravi peatada, kuni patsiendi seisund on kliiniliselt stabiilne. Seejärel võib taas alustada mõlema ravimpreparaadi manustamist samades annustes.

Kui vaatamata korrektsele antikoaguleerivale ravile juht kordub, tuleb lõpetada amivantamabi kasutamine. Ravi võib jätkata Lazcluze sama annusega (vt lõik 4.2).

Naha ja küünte reaktsioonid

Lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines löövet (sh aknelaadne dermatiit), sügelust ja naha kuivust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad piiraksid päikese käes viibimist ravi ajal ja 2 kuud pärast Lazcluze kombinatsioonravi. Soovitatav on kanda kaitsvat riietust ja kasutada laiaspektrilist UVA/UVB päikesekaitsevahendit. Kuivadel piirkondadel on soovitatav kasutada alkoholivaba pehmendavat kreemi. Kaaluda profülaktilist lähenemist lööbe ennetamisel. See hõlmab profülaktilist ravi suukaudse antibiootikumiga (nt doksütsükliin või minotsükliin, 100 mg kaks korda ööpäevas) esimesel 12 ravinädalal, alustades 1. ravipäeval, ning pärast suukaudse antibiootikumravi lõpetamist paikset antibiootikumlosiooni (nt klindamütsiin 1%) peanahal järgmisel 9 ravikuul. Samuti tuleb kaaluda komedoone mittetekitavat niisutavat vahendit näole ja kogu kehale (välja arvatud peanahk) ja kloorheksidiini lahust käte ja jalgade pesemiseks, millega alustatakse 1. ravipäeval ja jätkatakse esimese 12 ravikuu kestel.

Soovitatav on esmase annustamise ajaks välja kirjutada täiendavad paiksed ja/või suukaudsed antibiootikumid ja paiksed kortikosteroidid, et minimeerida võimalikku viivitust raviga reageerimisel, kui patsiendil tekib lööve vaatamata profülaktilisele ravile. Naha või küünte reaktsiooni tekkimisel tuleb manustada paikseid kortikosteroide ja paikseid ja/või suukaudseid antibiootikume. 3. raskusastme või halvasti talutava 2. raskusastme juhtudel tuleb manustada ka süsteemseid antibiootikume ja suukaudseid kortikosteroide ning kaaluda dermatoloogi konsultatsiooni. Kõrvaltoime raskuse alusel tuleb kas Lazcluze annust vähendada, ravi katkestada või see alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Silma kahjustused

Lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines silma kahjustusi, sh keratiiti (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel on tekkinud süvenevad silmasümptomid, tuleb kohe suunata silmaarsti konsultatsioonile ja nad peavad katkestama kontaktläätsede kandmise, kuni arst on sümptomeid hinnanud.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada lasertiniibi kontsentratsiooni plasmas. Lasertiniib võib suurendada CYP3A4 ja BCRP substraatide kontsentratsioone plasmas.

Toimeained, mis võivad muuta lasertiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 indutseerijad

Rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) korduvate annuste samaaegsel manustamisel tervetele isikutele vähenes lasertiniibi $C_{\max}$ 72% võrra ja AUC 83% võrra. Tuleb vältida Lazcluze samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna ürt). Lazcluze samaaegne manustamine mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib samuti vähendada lasertiniibi kontsentratsiooni plasmas ja seega tuleb mõõdukaid CYP3A4 indutseerijaid (nt bosentaan, efavirens, modafiniil) kasutada ettevaatusega.

CYP3A4 inhibiitorid

Itrakonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) korduvate annuste samaaegsel manustamisel tervetele isikutele suurenes lasertiniibi $C_{\max}$ 1,19 korda ja AUC 1,46 korda. Lazcluze samaaegsel manustamisel CYP3A4 inhibiitoritega ei ole algannust vaja kohandada.

Mao happesust vähendavad toimeained

Samaaegsel manustamisel koos mao happesust vähendavate toimeainetega (prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptori antagonistid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi lasertiniibi farmakokineetikas. Lazcluze kasutamisel koos mao happesust vähendavate toimeainetega ei ole vaja annust kohandada.

Toimeained, mille plasmakontsentratsioon muutub Lazcluze toime

CYP3A4 substraadid

Lazcluze korduvate annuste 160 mg üks kord ööpäevas samaaegsel manustamisel suurenes midasolaami (CYP3A4 substraat) $C_{\max}$ 1,39 korda ja AUC 1,47 korda. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, mis on CYP3A4 substraadid (nt tsüklosporiin, everoliimus, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus) tuleb kasutada ettevaatusega, sest lasertiniib võib suurendada nende ravimpreparaatide kontsentratsioone plasmas.

BCRP substraadid

Lazcluze korduvate annuste 160 mg üks kord ööpäevas samaaegsel manustamisel suurenes rosuvastatiini (BCRP substraat) $C_{\max}$ 2,24 korda ja AUC 2,02 korda. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, mis on BCRP substraadid (nt sunitiniib) tuleb kasutada ettevaatusega, sest lasertiniib võib suurendada nende ravimpreparaatide kontsentratsioone plasmas.

CYP1A2 substraadid

Kuna CYP1A2 indutseerimist ei saa välistada, on soovitatav ettevaatus samaaegsel manustamisel koos CYP1A2 substraatidega (nt tisanidiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb juhendada, et nad peavad ravi ajal ja kuni 3 nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimeliste naispartneritega meespatsiente tuleb juhendada, et nad peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (nt kondoom) ja ei tohi annetada ega hoiule anda spermat ravi ajal ja kuni 3 nädalat pärast lasertiniibi viimast annust.

Rasedus

Lasertiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vähenenud embrüofetaalne elulemus ja loote sünnikaal) (vt lõik 5.3). Lasertiniibi toimemehhanismi ja loomkatsete põhjal võib lasertiniibi manustamine raseduse ajal põhjustada lootekahjustust. Lasertiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui leitakse, et naise kasu ravist kaalub üles võimaliku riski lootele. Kui patsient rasestub selle ravimpreparaadi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikest riskidest lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas lasertiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima või mõjutavad piimateket. Kuna riski imikutele ei saa välistada, tuleb naispatsiente juhendada, et nad ei tohi imetada ravi ajal ja kuni 3 nädalat pärast lasertiniibi viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Lazcluze mõju kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed on näidanud, et lasertiniib mõjutab suguorganeid nii emastel (innatsükli ja kollaskehade arvu vähenemine) kui ka isastel (degeneratiivsed muutused munandites) loomadel ning võib kahjustada nii emaste kui ka isaste loomade viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lazcluze mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui patsiendil tekivad raviga seotud sümptomid (nt väsimus), mis mõjutavad nende keskendumis- ja reaktsioonivõimet, on neil soovitatav vältida autojuhtimist ja masinatega töötamist, kuni need toimed on taandunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed olid lööve (89%), küünte kahjustused (71%), infusiooniga seotud reaktsioon (amivantamab) (63%), hüpoalbumineemia (amivantamab) (48%), maksatoksilisus (47%), turse (amivantamab) (47%), stomatiit (43%), venoosne trombemboolia (37%), paresteesia (34%), väsimus (32%), kõhukinnisus (29%), kõhulahtisus (29%), kuiv nahk (26%), vähenenud söögiisu (24%), sügelus (24%), hüpokaltseemia (21%), teised silma kahjustused (21%) ja iiveldus (21%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid venoosne trombemboolia (11%), pneumoonia (4,0%), lööve (3,1%), interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit (2,9%), COVID-19 (2,4%), maksatoksilisus

(2,4%), pleuraefusioon (2,1%), infusiooniga seotud reaktsioon (amivantamab) (2,1%), respiratoorne puudulikkus (1,4%), väsimus (1,2%), turse (amivantamab) (1,2%), hüpoalbumineemia (amivantamab) (1,2%) ja hüponatreemia (1,2%).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis viisid mis tahes ravi lõpetamiseni Lazcluze ja amivantamabi kombinatsiooniga ravi saanud patsientidel, olid lööve (6%), infusiooniga seotud reaktsioon (amivantamab) (4,5%), küünte kahjustus (3,6%), interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit (2,9%), venoosne trombemboolia (2,9%), pneumoonia (1,9%) ja turse (amivantamab) (1,7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 3 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooni saanud patsientidel.

Andmed kajastavad lasertiniibi ekspositsiooni 421 patsiendil, kes said lasertiniibi kombinatsioonis amivantamabiga uuringus MARIPOSA. Lasertiniibi ekspositsiooni mediaan oli 18,5 kuud (vahemik: 0,2...31,4 kuud).

Kliiniliste uuringute jooksul esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduste kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed patsientidel, kes said lasertiniibi kombinatsioonis amivantamabiga

Tabel 3: Kõrvaltoimete patsientidel, kes said laserit ravi kõhukinnisusele anivantamiidiga

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria	Kõik raskusastmed (%)	3. ja 4. raskusaste (%)
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Hüpoalbumineemia ^{a,b}	Väga sage	48	5
Vähenenud söögiisu		24	1,0
Hüpokaltseemia		21	2,1
Hüpokaleemia		14	3,1
Hüpomagneesium	Sage	5	0
Närvisüsteemi häired			
Paresteesia ^a	Väga sage	34	1,7
Pearinglus ^a		13	0
Silma kahjustused			
Teised silma kahjustused ^a	Väga sage	21	0,5
Nägemiskahjustus ^a	Sage	4,5	0
Keratiit		2,6	0,5
Ripsmete kasvamine ^a		1,9	0
Vaskulaarsed häired			
Venoosne trombemboolia ^a	Väga sage	37	11
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit ^a	Sage	3,1	1,2
Seedetrakti häired			
Stomatiit ^a	Väga sage	43	2,4
Kõhulahtisus		29	2,1
Kõhukinnisus		29	0
Iiveldus		21	1,2
Oksendamine		12	0,5
Kõhuvalu ^a		11	0
Hemorroidid	Sage	10	0,2

Maksa ja sapiteede häired			
Maksatoksilisus ^a	Väga sage	47	9
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve ^a	Väga sage	89	27
Küünte kahjustus ^a		71	11
Kuiv nahk ^a		26	1,0
Sügelus		24	0,5
Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Sage	6	0,2
Urtikaaria		1,2	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Lihasspasmid	Väga sage	17	0,5
Lihasevalu		13	0,7
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Turse ^{a,b}	Väga sage	47	2,9
Väsimus ^a		32	3,8
Püreeksia		12	0
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Infusiooniga seotud reaktsioon ^b	Väga sage	63	6

^a koondmõisted

^b kehtib ainult amivantamabi puhul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Venoosne trombemboolia

Venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest (sh süvaveenitromboos (14,5%) ja pulmonaalne emboolia (PE) (17,3%)) teatati 37%-l patsientidest, kes said lasertiniibi kombinatsioonis amivantamabiga. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. ja 4. raskusastme juhtusid esines 11%-l ja surmajuhte esines 0,5%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Teave profülaktiliste antikoagulantide ja VTE juhtude ravi kohta: vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli aja mediaan esimese VTE juhuni 84 päeva. VTE juhud põhjustasid mis tahes ravi lõpetamise 2,9%-l patsientidest.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

Interstitsiaalsest kopsuhaigusest või ILD-laadsetest kõrvaltoimetest (nt pneumoniit) on teatatud nii lasertiniibi kasutamisel kombinatsioonis amivantamabiga kui ka teiste EGFR inhibiitoritega. ILD-st või pneumoniidist teatati 3,1%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest, sh letaalse lõppega 0,2% juhtudest. Kliinilisest uuringust välistati patsiendid, kellel oli haiguste anamneesis ILD, ravimindutseeritud ILD, kortikosteroidravi vajanud kiirituspneumoniit või mis tahes tõendeid kliiniliselt aktiivse ILD kohta (vt lõik 4.4).

Naha ja küünte reaktsioonid

Esines löövet (sh aknelaadne dermatiit), sügelust ja naha kuivust. Lööve esines 89%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme juhtusid esines 27%-l patsientidest. Mis tahes ravi katkestamiseni viinud löövet esines 6%-l patsientidest. Lööve arenes tavaliselt esimese 4 ravinädala kestel, aja mediaan lööbe ilmnemiseni oli 14 päeva. Lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines küünte kahjustust. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme küünte kahjustusi esines 11%-l patsientidest (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines silma kahjustusi, sh keratiiti (2,6%). Teiste teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid ripsmete kasvamine, nägemiskahjustus ja teised silma kahjustused. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud (vt lõik 4.4).

Maksatoksilisus

Maksatoksilisusega seotud reaktsioone esines 47%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. ja 4. raskusastme maksatoksilisust esines 9%-l patsientidest. Enamus kõrvaltoimeid olid seotud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega seerumis (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 36% ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 29%). Enamus transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientidest olid võimelised jätkama uuringuravi ilma uuringuravi modifitseerimata, kuid väike osa vajab ravi katkestamist või annuse vähendamist. Kliinilistes uuringutes ei esinenud ühtegi maksapuudulikkuse ega letaalse maksatoksilisuse juhtu.

Paresteesia

Paraesteasiat esines 34%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme paresteasiat esines 1,7%-l patsientidest. Enamusel paresteesiaga patsientidest lahenes seisund ravi katkestamisel või annuse vähendamisel.

Stomatiit

Stomatiiti esines 43%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme stomatiiti esines 2,4%-l patsientidest.

Kõhulahtisus

Kõhulahtisust esines 29%-l lasertiniibi ja amivantamabi kombinatsiooniga ravitud patsientidest. Enamus olid 1. või 2. raskusastme juhud, 3. raskusastme kõhulahtisust esines 2,1%-l patsientidest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Lasertiniibi kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on olemas piiratud andmed (vt lõik 5.1). Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) teatati 3. või suurema raskusastme kõrvaltoimetest sagedamini kui < 65 -aastastel patsientidel (81% vs. 70%). Kui ravi katkestamiste ja annuse vähendamiste määrad olid sarnased, siis mis tahes ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimete määr oli ≥ 65 -aastastel patsientidel suurem kui < 65 -aastastel patsientidel (47% vs. 25%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Lazcluze üleannustamisel puudub teadaolev spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada Lazcluze kasutamine ja võtta üldised toetavad meetmed. Patsiente tuleb kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB09.

Toimemehhanism

Lasertiniib on pöördumatu EGFR türosiini kinaasi inhibiitor (TKI). See inibeerib selektiivselt nii esmaseid aktiveerivaid EGFR mutatsioone (19. eksoni deletsioonid ja 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid) kui ka EGFR T790M resistentsusmutatsiooni, omades väiksemat aktiivsust metsikut tüüpi EGFR-i suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Ekspositsioonivastuse ohutusanalüüsi põhjal ilmnes, et lasertiniibi ekspositsiooni suurenemisel esines trend paresteesia ja stomatiidi esinemissageduse suurenemiseks.

Südame elektrofüsioloogia

Lasertiniibi võimalikku QTc-intervalli pikendavat mõju hinnati ekspositsioonivastuse analüüsi abil, milleks kasutati kliinilisi andmeid 243-lt mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendilt, kes said I/II faasi uuringus lasertiniibi annuseid 20, 40, 80, 120, 160, 240 või 320 mg üks kord ööpäevas. Ekspositsioonivastuse analüüs ei näidanud kliiniliselt olulist seost lasertiniibi plasmakontsentratsiooni ja QTc-intervalli muutuste vahel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

MARIPOSA on randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, milles hinnati Lazcluze ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis amivantamabiga võrreldes osimertiniibi monoteeraapiaga esimese rea raviv EGFR-i mutatsioonidega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus ei allunud kuratiivsele ravile. Patsientide proovimaterjalis pidi leiduma üks kahest levinud EGFR-i mutatsioonist (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R asendusmutatsioon), mis tehti kindlaks kohalikul testimisel. Kõigi patsientide kasvajakoe (94%) ja/või plasma (6%) proove analüüsiti kohalikul tasemel, et tuvastada EGFR-i 19. eksoni deletsiooni ja/või 21. eksoni L858R asendusmutatsiooni staatus, kasutades polümeraasahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) 65%-l ja järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next generation sequencing*, NGS) 35%-l patsientidest.

Kokku 1074 patsienti randomiseeriti (2 : 2 : 1) saama Lazcluze't kombinatsioonis amivantamabiga, osimertiniibi monoteeraapiat või Lazcluze monoteeraapiat kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Lazcluze't manustati suukaudselt 240 mg üks kord ööpäevas. Amivantamabi manustati intravenoosselt 1050 mg (patsientidele kehakaaluga < 80 kg) või 1400 mg (patsientidele kehakaaluga ≥ 80 kg) üks kord nädalas 4 nädala jooksul ning seejärel iga 2 nädala järel alates 5. nädalast. Osimertiniibi manustati suukaudselt annuses 80 mg üks kord ööpäevas. Randomiseerimine stratifitseeriti EGFR-i mutatsiooni tüübi (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni L858R asendusmutatsioon), rassi (asiaat või mitte-asiaat) ning peaaegu metastaaside anamneesi (jah või ei) järgi.

Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 63 (vahemik: 25...88) aastat, sh 45% patsientidest olid ≥ 65-aastased ja 11% ≥ 75-aastased; 62% olid naised ning 59% asiaadid ja 38% europiidsest rassist. Ravieelne Ida Onkoloogia Koostöörupi (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime staatus oli 0 (34%) või 1 (66%); 69% ei olnud kunagi suitsetanud; 41%-l olid eelnevalt peaaegu metastaasid; 90%-l oli esmase diagnoosi saamise ajal IV staadiumi vähk. Mis puutub EGFR mutatsiooni staatus, siis 60%-l olid 19. eksoni deletsioonid ja 40%-l 21. eksoni L858R asendusmutatsioonid.

Lazcluze ja amivantamabi kombinatsiooni puhul näidati progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, (PFS) statistiliselt olulist paranemist BICR-i hinnangul.

Lazcluze ja amivantamabi kombinatsiooni efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 4, joonisel 1 ja joonisel 2.

Tabel 4 Efektiivsustulemused uuringus MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N = 429)	Osimertiniib (N = 429)
Progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival</i> , PFS) ^a		
Juhtude arv	192 (45%)	252 (59%)
Mediaan, kuud (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI); p-väärtus	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Üldine elulemus (<i>overall survival</i> , OS)		
Juhtude arv	142 (33%)	177 (41%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	37,3 (32,5; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI); p-väärtus ^b	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185	
Objektiivne ravivastuse määr (<i>objective response rate</i> , ORR) ^{a, c}		
ORR % (95% CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Ravivastuse kestus (<i>duration of response</i> , DOR) ^{a, c}		
Mediaan, kuud (95% CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon (*blinded independent central review*); CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav (*not estimable*).

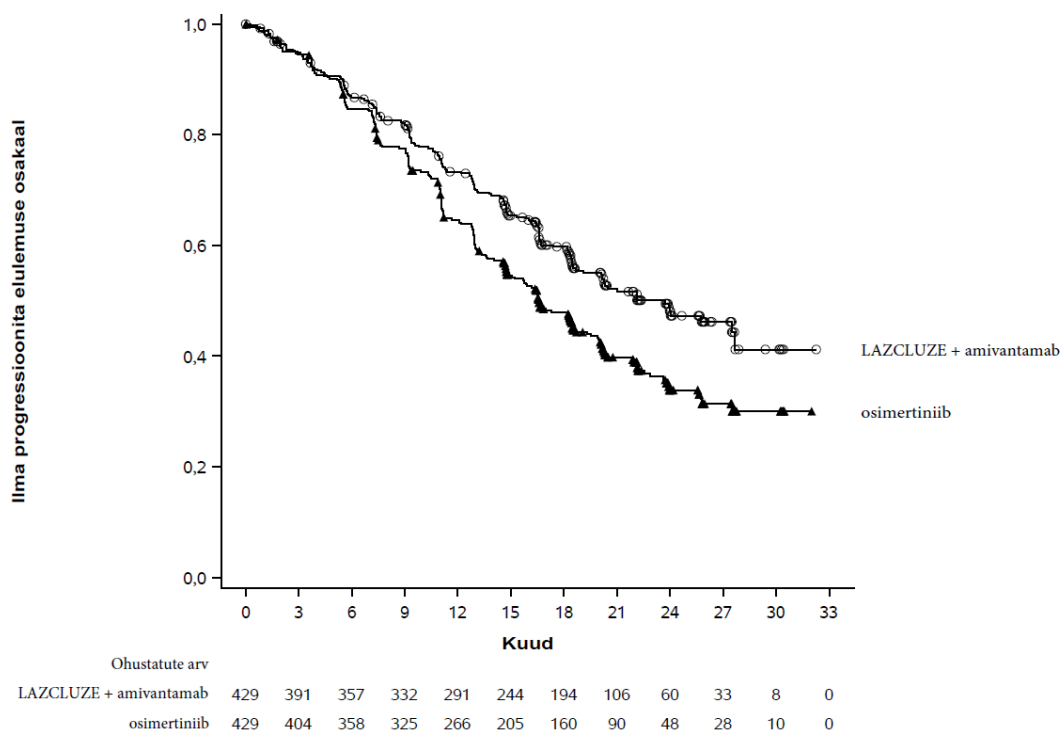
PFS-i tulemuste andmete lõppkuupäev on 11. august 2023 järeljälgimisperioodi mediaaniga 22,0 kuud. OS-i, ORR-i ja DOR-i tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodi mediaaniga 31,3 kuud.

^a BICR RECIST v1.1 alusel.

^b p-väärtus võrreldes kahepoolse olulisuse tasemega 0,00001. Seega ei ole OS-i tulemused viimase vaheanalüüsi seisuga statistiliselt olulised.

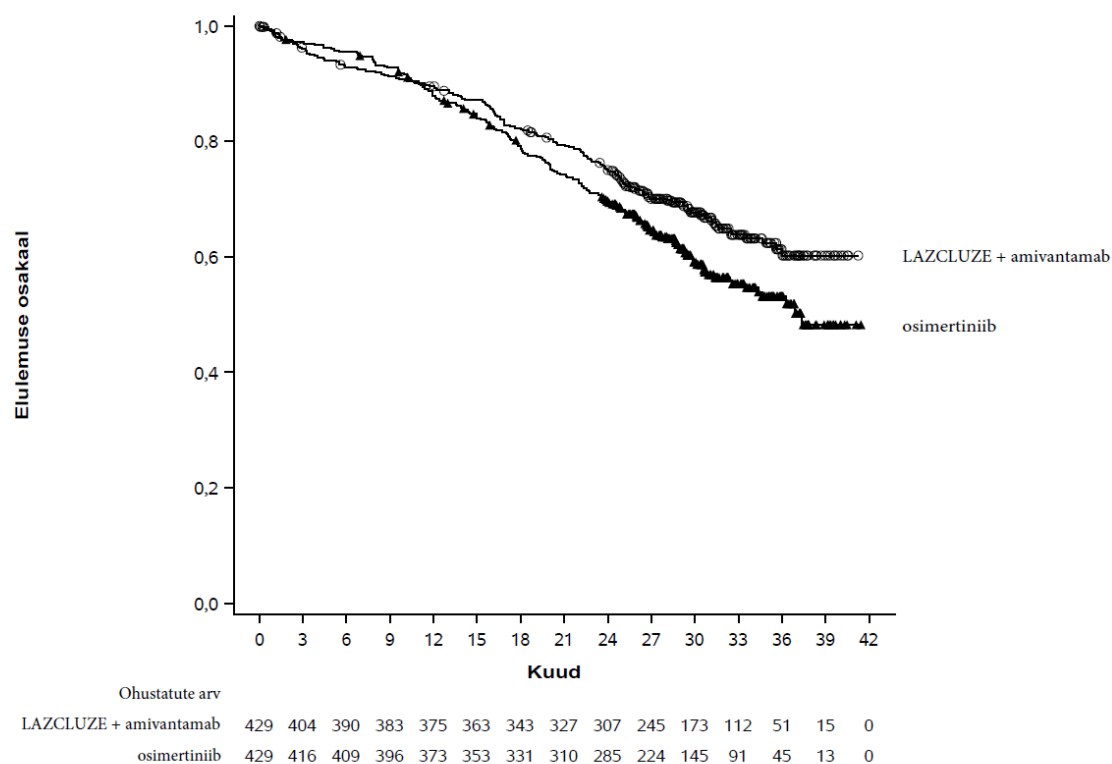
^c Kinnitatud ravivastusega patsientide alusel.

Joonis 1. PFS-i Kaplani-Meieri kõver eelnevalt ravimata NSCLC-ga patsientidel BICR hinnangu alusel



Ajakohastatud OS-i riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) järeljälgimisperioodi mediaaniga ligikaudu 31 kuud oli 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96; $p = 0,0185$). See ei olnud statistiliselt oluline võrdluses 2-poolse olulisuse tasemega 0,00001.

Joonis 2. OS-i Kaplani-Meieri kõver eelnevalt ravimata NSCLC-ga patsientidel



Uuringu MARIPOSA eelnevalt määratletud tulemusnäitajad olid intrakraniaalne ORR ja DOR BICR hinnangu alusel. Ravieelsete intrakraniaalsete kolletega patsientide alamrühmas näidati Lazcluze ja amivantamabi kombinatsiooni puhul kontrollrühmaga sarnast intrakraniaalset ORR-i. Kõigile uuringus MARIPOSA osalenud patsientidele tehti vastavalt protokollile järjestikusi peaaegu MRI uuringuid intrakraniaalse ravivastuse ja kestuse hindamiseks. Tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5 Intrakraniaalne ORR ja DOR BICR hinnangu alusel ravieelsete intrakraniaalsete kolletega isikutel

	Lazcluze + amivantamab (N = 180)	Osimertiniib (N = 186)
Intrakraniaalse kasvaja ravivastuse hindamine		
Intrakraniaalne ORR (CR+PR), % (95% CI)	77% (70%; 83%)	77% (71%; 83%)
Täielik ravivastus	63%	59%
Intrakraniaalse kasvaja ravivastuse hindamine		
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (21,4; NE)	24,4 (22,1; 31,2)

CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav

Intrakraniaalse ORR-i ja DOR-i tulemuste andmete lõppkuupäev on 13. mai 2024 järeljälgimisperioodiga 31,3 kuud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lazcluze'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist üks kord ööpäevas suurenesid lasertiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja plasma aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ligikaudu annusega proportsionaalselt annusevahemikus 20...320 mg.

Üks kord ööpäevas manustamisel saabus plasma tasakaalukontsentratsioon 15. päevaks ning 240 mg üks kord ööpäevas annuse puhul täheldati tasakaalukontsentratsioonil ligikaudu 2-kordset kumulatsiooni.

Lasertiniibi ekspositsioon plasmas oli võrreldav lasertiniibi manustamisel nii kombinatsioonis amivantamabiga kui ka monoteraapiana.

Imendumine

Aja mediaan üksikannuse ja tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -ini oli võrreldav ning jäi vahemikku 2...4 tundi.

Pärast 240 mg lasertiniibi manustamist koos rasvarikka einega (800...1000 kcal, rasvasisaldus ligikaudu 50%) olid lasertiniibi C_{max} ja AUC võrreldavad paastutingimustes manustamisega, mis näitab, et lasertiniibi tohib võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Lasertiniib jaotus organismis laialdaselt, 240 mg annuse puhul oli keskmine (CV%) näiv jaotusruumala 4264 (43,2%) l. Lasertiniibi keskmine (CV%) plasmavalkudega seonduvus oli inimestel ligikaudu 99,2% (0,13%). Lasertiniibi puhul näidati kovalentset seondumist inimese vere- ja plasmavalkudega pärast suukaudset manustamist ja *in vitro* inkubatsioonide ajal.

Biotransformatsioon

Lasertiniibi metabolism toimub peamiselt glutatiooniga konjugeerimise teel, kas ensümaatilisel glutatioon-S-transferaasi (GST) vahendusel või mitteensümaatilisel, ning CYP3A4 vahendusel. Enamus metaboliitidest on glutatiooni kataboliidid, mida peetakse kliiniliselt inaktiivseteks. Lasertiniibi ekspositsiooni plasmas mõjutas GSTM1 poolt vahendatud metabolism, mis viis mitte-null-GSTM1 patsientidel väiksema ekspositsioonini (vähem kui 2-kordne erinevus). GSTM1 staatuse põhjal ei ole vaja annust kohandada.

Eliminatsioon

Lasertiniibi keskmine (CV%) näiv kliirens ja terminaalne poolväärtusaeg 240 mg annuse puhul olid vastavalt 44,5 (29,5%) l/h ja 64,7 (32,8%) tundi.

Eritumine

Pärast radiomärgistatud lasertiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist tuvastati ligikaudu 86% annusest roojas (< 5% muutumatul kujul) ja 4% uriinis (< 0,5% muutumatul kujul).

Samaaegne manustamine OCT1 ja UGT1A1 substraatidega

Lazcluze korduvate annuste samaaegne manustamine ei suurendanud metformiini (OCT1 substraat) C_{max} -i ega AUC-d. Lazcluze ei inhibeeri OCT1.

In vitro uuringute põhjal võib Lazcluze inhibeerida UGT1A1, kuid kuna kliinilises uuringus ei esinenud toimet indirektse bilirubiini sisaldusele, ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid UGT1A1 substraatidega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei ole täheldatud olulisi vanusest sõltuvaid erinevusi lasertiniibi farmakokineetikas.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei ole vaja annust kohandada kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (eGFR) on 15...89 ml/min. Raske neerukahjustusega (eGFR 15...29 ml/min) patsientide kohta on olemas piiratud andmed (n = 3), kuid puuduvad tõendid, mis viitavad vajadusele annuse kohandamiseks neil patsientidel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min) patsientide kohta puuduvad andmed.

Maksakahjustus

Kliinilise farmakoloogia uuringu põhjal ei olnud mõõdukal maksakahjustusel (Childi-Pugh' klass B) kliiniliselt olulist toimet lasertiniibi üksikannuse farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei ole kerge (üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT > ULN või ULN < üldbilirubiin $\leq 1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) ega mõõduka ($1,5 \times$ ULN < üldbilirubiin $\leq 3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) patsientide kohta puuduvad andmed.

Lapsed

Lastel ei ole lasertiniibi farmakokineetikat uuritud.

Teised patsiendirühmad

Lasertiniibi farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi seoses soo, kehakaalu, rassi, etnilise kuuluvuse, ravieelsete laboratoorsete analüüside (kreatiniini kliirens, albumiin,alaniini aminotransferaas, alkaalne fosfataas, aspartaadi aminotransferaas), ECOG sooritusvõime staatuse, EGFR-i mutatsiooni tüübi, esmasel diagnoosimisel vähi staadiumi, eelnevate ravide, peaaegu metastaaside ega suitsetamise anamneesiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lasertiniibi korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel esinenud põhileiud olid järgmised: silma kerge epiteliaalne atrofia kuni degeneratiivsed erosioonid, põletik ja nekroos (sarvkesta atrofia), naha (õhuke ja rabe karvkate, karvafolliikulite degeneratsioon, alopeetsia, haavand), maksa (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, Kupfferi rakkude hüpertroofia ja hepatotsellulaarne nekroos), kopsude (alveolaarne makrofaagide infiltraat, kopsupõletik ja II tüüpi alveolaarsete rakkude hüperplaasia), neerude (tuubulite laienemine, papillaarne nekroos, ureaalämmastiku, kreatiniini (ainult emased), anorgaanilise fosfori ja kaaliumi sisalduse suurenemine), seedetrakti (söögitoru epiteeli atrofia, kaksteistsõrmiksoole ja tühisooletate hammaste lamendumine/fusioon, vedel roe), reproduktiivset süsteemi (munandite tubulaarne degeneratsioon, hüpospermia, innatsüklite ja kollaskehade arvu vähenemine, emaka ja tupe atrofia) leiud. Neid leidusid täheldati loomadel ekspositsioonivahemikus, mis vastas 0,9...3,4-kordsele hinnangulisele ekspositsioonile patsientidel, kellele manustati soovitatavat annust (240 mg), ning need lahenesid täielikult või osaliselt taastumisfaasi kestel. Südant peeti sihtorganiks üksnes koertel ja see esines 7-kordse ekspositsiooni juures võrreldes sellega, mis on ootuspärane inimesel soovitatava annuse korral.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Rottide *in vitro* bakteriaalse mutageensus, *in vitro* kromosomaalse aberratsiooni ja *in vivo* mikrotuumade testides ei täheldatud tõendeid lasertiniibi genotoksilisuse kohta. Lasertiniibiga ei ole läbi viidud pikaajalisi loomkatseid kartsinogeensusu hindamiseks.

Reproduktsioonitoksilisus

Loomkatsete alusel kahjustab lasertiniib isaste ja emaste loomade fertiilsust. Rottidel ja koertel esinesid munandites degeneratiivsed muutused koos valendikus leiduva sperma vähenemisega koertel pärast lasertiniibi manustamist 1 kuu jooksul kliiniliselt asjakohaste ekspositsioonitasemete juures. Rottidel, kellele manustati lasertiniibi ≥ 1 kuu jooksul kliiniliselt asjakohaste ekspositsioonitasemete juures, täheldati kollaskehade arvu vähenemist munasarjades. Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus isastel ja emastel rottidel põhjustas lasertiniib innatsüklite arvu vähenemist, implantatsioonijärgse kao suurenemist ja vähenenud eluspesakonna suurust annustega, mis olid väiksemad või vastasid ligikaudu inimese kliinilisele ekspositsioonile soovitatava 240 mg annuse puhul.

Embrüofetaalse arengu uuringutes rottidel ja küülikutel täheldati arengutoksilisust. Rottidel täheldati loote kehakaalu vähenemist, mis oli seotud emasloomatoksilisusega, emaslooma ekspositsioonide juures, mis olid ligikaudu 4 korda suuremad inimeste kliinilisest ekspositsioonist 240 mg annuse puhul. Küülikutel suurenes koljuluude fusiooni esinemissagedus (sarnakaare ja maksillaarjätke fusioon), mida täheldati emasloomade ekspositsioonide juures, mis olid tunduvalt väiksemad inimeste kliinilisest ekspositsioonist 240 mg annuse puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Mikrokristalliline tselluloos (E460 (i))
Mannitool (E421)
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E1209)
Polüvinüülalkohol (E1203)
Glütseroolmonokaprülökapaat, tüüp I (E471)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E1209)
Polüvinüülalkohol (E1203)
Glütseroolmonokaprülökapaat, tüüp I (E471)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blisterpakend

Polüvinüülkloriidist ja polüklorotrifluoroetüleenist (PVC-PCTFE) blister läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega.

- Üks karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti (2 taskupakendit, kummaski 28 tabletti).

Pudel

Valge läbipaistmatu suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist lapsekindel kork ja mis sisaldab kas 60 või 90 tabletti. Karbis on üks pudel.

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blisterpakend

Polüvinüülkloriidist ja polüklorotrifluoroetüleenist (PVC-PCTFE) blister läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega.

- Üks karp sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti (1 taskupakend, milles on 14 tabletti).
- Üks karp sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti (2 taskupakendit, kummaski 14 tabletti).

Pudel

Valge läbipaistmatu suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist lapsekindel kork ja mis sisaldab 30 tabletti. Karbis on üks pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TASKUPAKENDI KARP 80 MG****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg lasertiniibi (mesülaatomohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tabletid tervelt.
Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Hävitage kasutamata ravimid vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Lazcluze 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISTASKU 80 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED

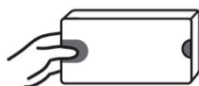
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

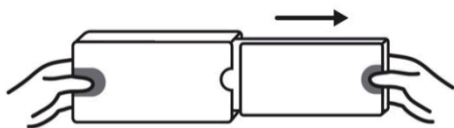
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tabletid tervelt.
Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Hävitage kasutamata ravimid vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lazcluze 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SISETASKU 80 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. MANUSTAMISVIIS

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

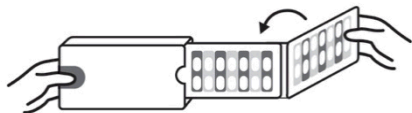
EXP

4. PARTII NUMBER

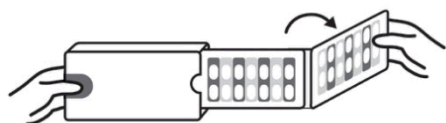
Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sulgemiseks murdke kokku



Keerake lahti



MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 80 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TASKUPAKENDI KARP 240 MG****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Neelake tabletid tervelt.

Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Hävitage kasutamata ravimid vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/004 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/24/1886/005 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lazcluze 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISTASKU 240 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti

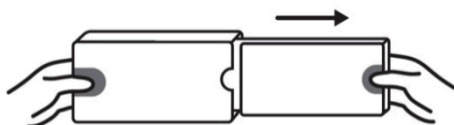
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tabletid tervelt.
Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Hävitage kasutamata ravimid vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/004 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/24/1886/005 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lazcluze 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SISETASKU 240 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. MANUSTAMISVIIS

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

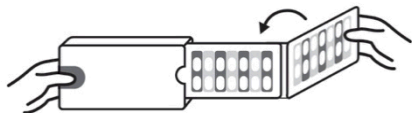
EXP

4. PARTII NUMBER

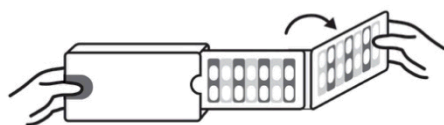
Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sulgemiseks murdke kokku



Keerake lahti



MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 240 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP 80 MG****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Neelake tabletid tervelt.

Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Hävitage kasutamata ravimid vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/002 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/24/1886/003 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Lazcluze 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 80 MG****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg lasertiniibi (mesülaatomonohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 tabletti

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Neelake tabletid tervelt.

Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

Hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen-Cilag International NV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/002 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/24/1886/003 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP 240 MG****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tabletid tervelt.
Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Hävitage kasutamata ravimid vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Lazcluze 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 240 MG****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lazertinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 240 mg lasertiniibi (mesülaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tabletid tervelt.
Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

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

Hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Janssen-Cilag International NV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1886/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lazcluze 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid Lazcluze 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid lasertiniib (*lazertinibum*)

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lazcluze ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lazcluze võtmist
3. Kuidas Lazcluze't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lazcluze't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lazcluze ja milleks seda kasutatakse

Lazcluze on vähiravim, mis sisaldab toimeainet lasertiniibi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteiini kinaasi inhibiitoriteks.

Lazcluze't kasutatakse koos amivantamabiga, teise vähiravimiga, et ravida täiskasvanuid, kellel on teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Seda kasutatakse, kui vähk on kaugelearenenud (ei ole tõenäoliselt väljaravitav) ja selle geenis nimega *EGFR* on toimunud teatud muutused (19. eksoni deletsioon või 21. eksoni asendusmutatsioon).

Amivantamabil on eraldi patsiendi infoleht. Palun lugege seda enne ravi alustamist.

EGFR geen valmistab valku, *EGFR*-i, mis osaleb rakkude kasvamises ja ellujäämises. *EGFR* geeni mutatsioonid (muutused) muudavad selle valgu kuju, mis võib põhjustada vähirakkude kasvamist ja kehas edasi levimist. Lazcluze's sisalduv toimeaine lasertiniib toimib sel teel, et blokeerib vigase valgu, mis võib aidata aeglustada teie kopsuvähi kasvamist või lõpetada selle. See võib ka aidata vähendada teie kasvaja suurust. Lasertiniibi sihtmärgiks on teadaolevalt vähki põhjustavad *EGFR* valgu mutatsioonid, samas kui mõju normaalsetele *EGFR* valkudele on väiksem.

2. Mida on vaja teada enne Lazcluze võtmist

Lazcluze't ei tohi võtta

- kui olete lasertiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui teil on kahtlusi, pidage enne Lazcluze võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lazcluze võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on olnud kopsupõletik (seisund nimega „interstitsiaalne kopsuhaigus“ või „pneumoniit“).

Teatage kohe oma arstile, kui teil on mõni järgmistest nähtudest (lisainfot vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“):

- Nahaprobleemid. Nahaprobleemide riski vähendamiseks selle ravimi võtmise ajal varjuge päikese eest, kandke kaitseriietust, kasutage päikesekaitsevahendeid, kasutage regulaarselt niisutavaid hooldusvahendeid nahal ja küüntel ning kasutage kõõmavastast šampooni. Kõike seda tuleb jätkata 2 kuud pärast ravi lõpetamist. Arst võib teile soovitada, et te alustaksite nahaprobleeme ennetava(te) ravimi(te) kasutamist, võib määrata teile ravimeid või saata teid nahaarsti (dermatoloogi) konsultatsioonile, kui teil tekivad ravi ajal nahareaktsioonid.
- Järsku tekkiv hingamisraskus, kõha või palavik, mis võivad viidata kopsupõletikule. Kuna see seisund võib olla eluohtlik, jälgib tervishoiutöötaja teid võimalike sümptomite suhtes.
- Kui seda ravimit kasutatakse koos teise ravimi, amivantamabiga, võivad tekkida eluohtlikud kõrvaltoimed (veenides verehüüvete tekkimise tõttu). Teie arst annab teile täiendavaid ravimeid, mis aitavad ravi ajal ära hoida verehüüvete teket, ning jälgib teid võimalike sümptomite suhtes.
- Silmaprobleemid. Kui teil tekivad nägemishäired või silmavalu, pöörduge kohe oma arsti või meditsiiniõe poole. Kui kannate kontaktläätsesid ja teil tekivad mis tahes uued silmasümptomid, lõpetage kontaktläätsede kandmine ja teatage neist kohe oma arstile.

Lapsed ja noorukid

Lazcluze't ei ole uuritud lastel või noorukitel. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ega noorukitele.

Muud ravimid ja Lazcluze

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest Lazcluze võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning mõned ravimid võivad mõjutada Lazcluze toimet.

Järgmised ravimid võivad vähendada Lazcluze kasulikku toimet:

- **Karbamasepiin või fenütoiin** (epilepsiaavastased ained, mida kasutatakse krampihoogude või tõmbluste raviks)
- **Rifampitsiin** (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
- **Naistepuna ürt** (taimne ravim, mida kasutatakse kerge depressiooni ja ärevuse raviks)
- **Bosentaan** (kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooni raviks)
- **Efavirens** (kasutatakse HIV-1 infektsiooni raviks ja ennetamiseks)
- **Modafiniil** (kasutatakse unehäirete raviks).

Lazcluze võib mõjutada teiste ravimite toimet ja/või suurendada nende ravimite kõrvaltoimete riski:

- **Tisanidiin** (kasutatakse lihaste lõõgastamiseks)
- **Tsüklosporiin või siroliimus või takroliimus** (kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks)
- **Everoliimus** (kasutatakse hormoonretseptor-positiivse kaugelearenenud rinnanäärmevähi, kõhunäärme, seedetraktist või kopsudest lähtuvate neuroendokriinsete kasvaja ja neerurakk-kartsinoomi raviks)
- **Pimosiid** (kasutatakse Tourette'i häirega patsientidel)
- **Kinidiin** (kasutatakse malaaria raviks)
- **Sunitiniib** (kasutatakse seedetrakti strooma kasvaja, neerurakk-kartsinoomi ja kõhunäärme neuroendokriinsete kasvaja raviks).

See ravimite loetelu ei ole täielik. Teatage oma tervishoiutöötajale kõigist ravimitest, mida te võtate. Arst arutab teiega, milline ravi on teile parim.

Rasedus

- Teatage oma arstile enne selle ravimi võtmist, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.
- See ravim võib loodet kahjustada. Kui rasestute ravi ajal, teatage sellest kohe oma arstile. Te peate koos arstiga otsustama, kas peaksite jätkama Lazcluze võtmist.
- Kui te võite rasestuda, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) ravi ajal ja kuni 3 nädalat pärast ravi lõpetamist.
- Rasestumisvõimelise partneriga meespartnerid peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit (nt kondoomi) ega tohi loovutada spermat ravi ajal Lazcluze'ga ja 3 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Ärge imetage ravi ajal Lazcluze'ga ja 3 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, sest ei ole teada, kas see on teie lapsele ohtlik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lazcluze mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete väsimust pärast Lazcluze võtmist, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Lazcluze sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Lazcluze't võtta

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

Kui palju ravimit võtta

- Soovitatav annus on 240 mg iga päev koos amivantamabiga.
- Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib arst vähendada teie annust 160 mg või 80 mg-ni iga päev.

Kuidas ravimit võtta

- Lazcluze't võetakse suu kaudu.
- Neelake tablett tervelt. Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.
- Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.
- Ärge võtke täiendavat annust, kui oksendate pärast Lazcluze võtmist. Oodake ära järgmise annuse võtmise aeg.

Kui te võtate Lazcluze't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtsite tavalisest suurema annuse, pöörduge oma arsti poole. Teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete tekkeks.

Kui te unustate Lazcluze't võtta

Kui unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teile meenub, kuid kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi, jätke vahele jäänud annus võtmata. Võtke oma tavaline annus järgmisel ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Lazcluze võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst seda teile soovitab.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes Lazcluze kasutamisel kombinatsioonis amivantamabiga. Teatage kohe oma arstile, kui märkate järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- Nahaprobleemid – nt lööve (sh akne), kuiv nahk, sügelus, valu ja punetus. Teatage oma arstile, kui teie nahaprobleemid halvenevad.
- Verehüübed veenis, eeskätt kopsudes või jalgades. Sümptomite hulka võivad kuuluda terav valu rinnus, hingeldus, kiire hingamine, valu jalgas ning käte või jalgade paistetust.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kopsude põletiku ja armistumise nähud – nt äkki tekkiv hingamisraskus, hingeldus, köha või palavik. See võib viia püsiva kahjustuseni. Kui teil tekib see kõrvaltoime, võib arst soovida lõpetada ravi Lazcluze'ga.
- Sarvkesta (silma esiosa) põletiku nähud – nt silma punetus, silma valu, nägemishäired või tundlikkus valguse suhtes.
- Silmaprobleemid – näiteks nägemishäired või ripsmete kasvamine.

Teatage kohe arstile, kui märkate eespool loetletud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, kui teil tekib mis tahes teisi kõrvaltoimeid. Need võivad olla järgmised:

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- küünekahjustused
- amivantamabi infusiooniga seotud reaktsiooni nähud
- verevalgu „albumiini“ vähesus veres
- maksatoksilisus
- vedelikupeetuse tõttu tekkinud tursed
- haavandid suus
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust, valu või valutundlikkuse kadu
- suur väsimustunne
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- vähenenud söögiisu
- vere väike kaltsiumisisaldus
- iiveldus
- lihasspasmid
- vere väike kaaliumisisaldus
- pearinglus
- lihasevalud
- oksendamine
- palavik
- kõhuvalu.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- hemorroidid
- punetus, paistetust, ketendus või hellus, peamiselt kätel või jalgadel
- vere väike magneesiumisisaldus
- sügelev lööve (nõgestõbi).

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Lazcluze't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (fooliumblister, sisemine taskupakend, välimine taskupakend, pudel ja karp) pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lazcluze sisaldab

- Toimeaine on lasertiniib (mesülaatomonohüdraadina). Üks 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg lasertiniibi. Üks 240 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg lasertiniibi.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos (E468), mikrokristalliline tselluloos (E460 (i)), mannitool (E421) ja magneesiumstearaat (E572). Vt lõik 2 „Lazcluze sisaldab naatriumi“.
Tableti kate: makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E1209), polüvinüülalkohol (E1203), glütseroolmonokaprülökapaat (tüüp I) (E471), titaandioksiid (E171) ja talk (E553b). Iga 80 mg tablett sisaldab ka kollast raudoksiidi (E172). Iga 240 mg tablett sisaldab ka punast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Lazcluze välja näeb ja pakendi sisu

Lazcluze 80 mg on saadaval kollaste ovaalsete 14 mm pikkuste õhukese polümeerikattega tablettidena, mille ühel küljel on pimetrükk „LZ“ ja teisel küljel on „80“. Lazcluze 80 mg on saadaval karpides, mis sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks kartongist taskupakendit, kummaski 28 tabletti), või pudelites, milles on 60 või 90 tabletti.

Lazcluze 240 mg on saadaval punakaslillade ovaalsete 20 mm pikkuste õhukese polümeerikattega tablettidena, mille ühel küljel on pimetrükk „LZ“ ja teisel küljel on „240“. Lazcluze 240 mg on saadaval karpides, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti (üks kartongist taskupakend, milles on 14 tabletti), karpides, mis sisaldavad 28 õhukese polümeerikattega tabletti (kaks kartongist taskupakendit, kummaski 14 tabletti), või pudelites, milles on 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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 hf.
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

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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