

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna tableta promjera 14 mm, s utisnutom oznakom „LZ” na jednoj i „80” na drugoj strani.

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete

Crvenkastoljubičasta ovalna tableta promjera 20 mm, s utisnutom oznakom „LZ” na jednoj i „240” na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lazcluze je u kombinaciji s amivantamabom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Lazcluze mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Prije uvođenja liječenja lijekom Lazcluze mora se utvrditi pozitivan status mutacija gena za EGFR na uzorku tumorskog tkiva ili plazme primjenom validirane metode testiranja. Ako se u uzorku plazme ne otkrije mutacija, potrebno je provesti test na uzorku tumorskog tkiva ako je dostupno u dostatnoj količini i ako je odgovarajuće kvalitete, zbog mogućih lažno negativnih rezultata testiranja na uzorku plazme.

## Doziranje

Preporučena doza lijeka Lazcluze je 240 mg jedanput dnevno u kombinaciji s amivantamabom.

Kad se daju istoga dana, preporučuje se primijeniti Lazcluze u bilo koje vrijeme prije primjene amivantamaba. Za informacije o preporučenom doziranju amivantamaba vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za amivantamab.

### Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s amivantamabom

Na početku liječenja je u bolesnika koji primaju Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom potrebno profilaktički primjenjivati antikoagulanse radi prevencije venskih tromboembolijskih (VTE) događaja. Sukladno kliničkim smjernicama, bolesnici trebaju primati profilaktičke doze direktnog oralnog antikoagulansa (engl. *direct oral anticoagulant*, DOAC) ili heparina male molekularne mase (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH). Primjena antagonista vitamina K se ne preporučuje.

### Reakcije na koži i noktima

Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Lazcluze u kombiniranoj terapiji i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Za suha se područja preporučuje primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. Za dodatne informacije o profilaksi reakcija na koži i noktima vidjeti dio 4.4.

### Trajanje liječenja

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

### Propuštena doza

Ako bolesnik propusti planiranu dozu lijeka Lazcluze, može je uzeti unutar 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati od predviđenog vremena primjene, bolesnik **ne smije** uzeti propuštenu dozu, nego treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

### Prilagodbe doze

Preporuke za smanjenje doze zbog nuspojava navedene su u Tablici 1.

**Tablica 1: Preporuke za smanjenje doze lijeka Lazcluze zbog nuspojava**

| Smanjenje doze    | Preporučena doza                   |
|-------------------|------------------------------------|
| Početna doza      | 240 mg jedanput dnevno             |
| 1. smanjenje doze | 160 mg jedanput dnevno             |
| 2. smanjenje doze | 80 mg jedanput dnevno              |
| 3. smanjenje doze | Prekinuti primjenu lijeka Lazcluze |

Prilagodbe doze kod specifičnih nuspojava navedene su u Tablici 2.

Za informacije o prilagodbama doze amivantamaba vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za amivantamab.

**Tablica 2: Preporuke za prilagodbe doze lijeka Lazcluze i amivantamaba zbog nuspojava\***

| Nuspojava                                                       | Težina                                                                                                                 | Prilagodba doze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis</b>            | Bilo koji stupanj                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba ako se posumnja na IBP/pneumonitis.</li> <li>Trajno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba ako se IBP/pneumonitis potvrdi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Venski tromboembolijski (VTE) događaji</b> (vidjeti dio 4.4) | Događaji praćeni kliničkom nestabilnošću (npr. zatajenjem dišnog sustava ili srčanom disfunkcijom)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba dok bolesnik ne bude klinički stabilan. Nakon što se to postigne, oba se lijeka mogu nastaviti primjenjivati u istoj dozi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Opetovani VTE događaj unatoč terapijskoj razini antikoagulacije                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno prekinuti primjenu amivantamaba. Liječenje lijekom Lazcluze može se nastaviti u istoj dozi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Reakcije na koži i noktima</b> (vidjeti dio 4.4)             | 1. stupanj                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Potrebno je uvesti potporno liječenje.</li> <li>Ponovno procijeniti nakon 2 tjedna.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                 | 2. stupanj                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Potrebno je uvesti potporno liječenje.</li> <li>Ako nakon 2 tjedna nema poboljšanja, smanjiti dozu amivantamaba i nastaviti s primjenom lijeka Lazcluze.</li> <li>Ponovno procijeniti svaka 2 tjedna, a ako nema poboljšanja, smanjiti dozu lijeka Lazcluze do postizanja <math>\leq 1</math>. stupnja (Tablica 1).</li> </ul>                                                                                                    |
|                                                                 | 3. stupanj                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Potrebno je uvesti potporno liječenje.</li> <li>Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba.</li> <li>Nakon oporavka na <math>\leq 2</math>. stupanj nastaviti s primjenom oba lijeka u istoj dozi ili razmotriti smanjenje doze, pri čemu se preporučuje prvo smanjiti dozu amivantamaba.</li> <li>Ako unutar 2 tjedna nema poboljšanja, trajno prekinuti primjenu i lijeka Lazcluze i amivantamaba.</li> </ul> |
|                                                                 | 4. stupanj (uključujući teška bulozna, mjehurasta ili ekfolijativna kožna stanja, npr. toksičnu epidermalnu nekrolizu) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno prekinuti primjenu amivantamaba i privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze.</li> <li>Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze do postizanja <math>\leq 2</math>. stupnja ili početne vrijednosti.</li> <li>Nakon oporavka na <math>\leq 2</math>. stupanj, nastaviti primjenu lijeka Lazcluze u istoj dozi.</li> </ul>                                                                                           |

|                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hepatotoksičnost</b> | 3. – 4. stupanj | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba.</li> <li>• Nakon oporavka na <math>\leq 1</math>. stupanj nastaviti s primjenom oba lijeka u istoj dozi ili razmotriti smanjenje doze, pri čemu se preporučuje prvo smanjiti dozu amivantamaba.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Parestezija</b>      | 3. – 4. stupanj | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potrebno je uvesti potporno liječenje.</li> <li>• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze do postizanja <math>\leq 1</math>. stupnja ili početne vrijednosti. Nastaviti primjenu lijeka Lazcluze u istoj dozi ili razmotriti smanjenje doze.</li> <li>• Razmotriti trajan prekid primjene lijeka Lazcluze ako ne dođe do oporavka unutar 4 tjedna.</li> </ul>                                                                                                                                 |
| <b>Proljev</b>          | 3. stupanj      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potrebno je uvesti potporno liječenje.</li> <li>• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba.</li> <li>• Nakon oporavka na <math>\leq 1</math>. stupanj nastaviti s primjenom oba lijeka u istoj dozi ili razmotriti smanjenje doze, pri čemu se preporučuje prvo smanjiti dozu amivantamaba.</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
|                         | 4. stupanj      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potrebno je uvesti potporno liječenje.</li> <li>• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba.</li> <li>• Nakon oporavka na <math>\leq 1</math>. stupanj smanjiti dozu, pri čemu se preporučuje prvo smanjiti dozu amivantamaba.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Stomatitis</b>       | 3. – 4. stupanj | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba.</li> <li>• Nakon oporavka na <math>\leq 2</math>. stupanj nastaviti s primjenom oba lijeka u istoj dozi ili razmotriti smanjenje doze, pri čemu se preporučuje prvo smanjiti dozu amivantamaba.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Druge nuspojave</b>  | 3 - 4. stupanj  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Lazcluze i amivantamaba dok se nuspojava ne ublaži do <math>\leq 1</math>. stupnja ili do početne vrijednosti.</li> <li>• Nastaviti primjenu jednog ili oba lijeka; preporučuje se najprije nastaviti s primjenom lijeka Lazcluze u smanjenoj dozi osim u slučaju snažne sumnje da je nuspojava povezana s lijekom Lazcluze.</li> <li>• Razmotriti trajan prekid primjene i lijeka Lazcluze i amivantamaba ako ne dođe do oporavka unutar 4 tjedna.</li> </ul> |

\* Za informacije o preporučenom doziranju amivantamaba vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za amivantamab.

## Posebne populacije

### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

### Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Ograničeni su podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Nije poznata farmakokinetika lazertiniba u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Potreban je oprez u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nije poznata farmakokinetika lazertiniba u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lazertiniba u pedijatrijskoj populaciji za liječenje raka pluća nemalih stanica.

### Način primjene

Lazcluze je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele s hranom ili bez nje. Tablete se ne smiju drobiti, lomiti ni žvakati.

Ako u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Lazcluze dođe do povraćanja, sljedeću dozu treba uzeti idućeg dana.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

U bolesnika liječenih lazertinibom i amivantamabom prijavljeni su intersticijska bolest pluća (IBP) ili nuspojave nalik IBP-u (npr. pneumonitis), uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji su u anamnezi imali IBP, IBP izazvan lijekovima, radijacijski pneumonitis koji je zahtijevao liječenje steroidima ili bilo koji dokaz klinički aktivnog IBP-a nisu bili uključeni u pivotalno kliničko ispitivanje.

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, vrućica). U slučaju razvoja tih simptoma liječenje lijekom Lazcluze treba privremeno prekinuti dok se simptomi ne istraže. U slučaju sumnje na IBP ili nuspojave nalik IBP-u treba provesti ocjenu i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje. U bolesnika kojima se potvrde IBP ili nuspojave nalik IBP-u treba trajno prekinuti liječenje lijekom Lazcluze (vidjeti dio 4.2).

### Venski tromboembolijski (VTE) događaji

U bolesnika koji su primali Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom prijavljeni su venski tromboembolijski (VTE) događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju

(PE), uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Sukladno kliničkim smjernicama, bolesnici trebaju primati profilaktičke doze direktnog oralnog antikoagulansa (DOAC) ili heparina male molekularne mase (LMWH). Primjena antagonista vitamina K se ne preporučuje.

Potrebno je pratiti moguću pojavu znakova i simptoma VTE događaja. Bolesnici u kojih nastupe VTE događaji trebaju biti liječeni antikoagulacijskom terapijom sukladno kliničkoj indikaciji. Kod VTE događaja praćenih kliničkom nestabilnošću liječenje treba odgoditi dok bolesnik ne bude klinički stabilan. Nakon što se to postigne, oba se lijeka mogu nastaviti primjenjivati u istoj dozi.

U slučaju ponovnog nastupa događaja unatoč odgovarajućoj antikoagulacijskoj terapiji potrebno je trajno prekinuti primjenu amivantamaba. Liječenje lijekom Lazcluze može se nastaviti u istoj dozi (vidjeti dio 4.2).

### Reakcije na koži i noktima

U bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Lazcluze u kombiniranoj terapiji i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Preporučuje se koristiti zaštitnu odjeću i kremu za zaštitu protiv širokog spektra UVA/UVB zraka. Za suha se područja preporučuje primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. Potrebno je razmotriti profilaktički pristup prevenciji osipa. To uključuje profilaktičku terapiju peroralnim antibiotikom (npr. doksiciklinom ili minociklinom u dozi od 100 mg dvaput na dan), počevši od 1. dana, tijekom prvih 12 tjedana liječenja te, nakon završetka peroralne antibiotske terapije, topikalni antibiotski losion na vlasište (npr. klindamicin 1%) tijekom sljedećih 9 mjeseci liječenja. Treba razmotriti primjenu nekomedogenog hidratantnog preparata na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te pranje šaka i stopala otopinom klorheksidina počevši od 1. dana te tijekom prvih 12 mjeseci liječenja.

Preporučuje se da u vrijeme primjene prve doze budu dostupni liječnički recepti za dodatne topikalne i/ili peroralne antibiotike i topikalne kortikosteroide kako bi se minimiziralo kašnjenje s uvođenjem reaktivnog liječenja ako se osip razvije unatoč profilaktičkom liječenju. U slučaju razvoja reakcija na koži ili noktima treba primijeniti topikalne kortikosteroide i topikalne i/ili peroralne antibiotike. Kod događaja 3. stupnja ili događaja 2. stupnja koje bolesnik loše podnosi potrebno je također primijeniti sistemske antibiotike i peroralne steroide te razmotriti savjetovanje s dermatologom. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno prekinuti liječenje lijekom Lazcluze (vidjeti dio 4.2).

### Poremećaji oka

U bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike u kojih dođe do pojave očnih simptoma koji se pogoršavaju treba odmah uputiti oftalmologu te moraju prekinuti nošenje kontaktnih leća do ocjene simptoma.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Snažni induktori CYP3A4 mogu sniziti plazmatske koncentracije lazertiniba. Lazertinib može povišiti plazmatske koncentracije supstrata CYP3A4 i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP).

## Lijekovi koji mogu promijeniti koncentracije lazertiniba u plazmi

### Induktori CYP3A4

Istodobna primjena višekratnih doza rifampicina (snažnog induktora CYP3A4) smanjila je  $C_{\max}$  lazertiniba za 72%, a njegov AUC za 83% u zdravih ispitanika. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Lazcluze sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, gospinom travom). Istodobna primjena lijeka Lazcluze s umjerenim induktorima CYP3A4 također može sniziti plazmatske koncentracije lazertiniba pa umjerene induktore CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, modafinil) treba primjenjivati uz oprez.

### Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena višekratnih doza itakonazola (snažnog inhibitora CYP3A4) povećala je  $C_{\max}$  lazertiniba 1,19 puta, a njegov AUC 1,46 puta u zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kad se Lazcluze primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A4.

### Lijekovi koji snizuju razine želučane kiseline

Nisu opažene klinički relevantne razlike u farmakokinetici lazertiniba kad se primjenjivao istodobno s lijekovima koji snizuju razine želučane kiseline (inhibitori protonske crpke i antagonisti H<sub>2</sub> receptora). Nije potrebno prilagođavati dozu kad se Lazcluze primjenjuje s lijekovima koji snizuju razine želučane kiseline.

## Lijekovi čiju plazmatsku koncentraciju može promijeniti Lazcluze

### Supstrati CYP3A4

Istodobna primjena višekratnih doza lijeka Lazcluze od 160 mg jedanput dnevno povećala je  $C_{\max}$  midazolama (supstrata CYP3A4) 1,39 puta, a njegov AUC 1,47 puta. Lijekove uskog terapijskog indeksa koji su supstrati CYP3A4 (npr. ciklosporin, everolimus, pimoziđ, kinidin, sirolimus, takrolimus) treba primjenjivati uz oprez jer lazertinib može povećati plazmatske koncentracije tih lijekova.

### Supstrati BCRP-a

Istodobna primjena višekratnih doza lijeka Lazcluze od 160 mg jedanput dnevno povećala je  $C_{\max}$  rosuvastatina (supstrata BCRP-a) 2,24 puta, a njegov AUC 2,02 puta. Lijekove uskog terapijskog indeksa koji su supstrati BCRP-a (npr. sunitinib) treba primjenjivati uz oprez jer lazertinib može povećati plazmatske koncentracije tih lijekova.

### Supstrati CYP1A2

Indukcija CYP1A2 se ne može isključiti. Stoga se savjetuje oprez pri istodobnoj primjeni sa supstratima CYP1A2 (npr. tizanidinom).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 tjedna nakon završetka liječenja.

Bolesnicima muškog spola čije su partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju (npr. prezervativ) te da ne doniraju niti pohranjuju sjeme tijekom liječenja i još 3 tjedna nakon posljednje doze lazertiniba.



## Trudnoća

Nema podataka o primjeni lazertiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (smanjeno preživljenje embrija i fetusa i smanjenu tjelesnu težinu ploda) (vidjeti dio 5.3). S obzirom na mehanizam djelovanja lazertiniba i podatke iz ispitivanja na životinjama, lazertinib može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Lazertinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako se smatra da korist liječenja za ženu nadmašuje moguće rizike za plod. Ako bolesnica zatrudni dok uzima ovaj lijek, treba je upozoriti na mogući rizik za plod.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lazertinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko i utječu li na stvaranje mlijeka. Budući da se rizik za dojenče ne može isključiti, bolesnicama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja i još 3 tjedna nakon posljednje doze lazertiniba.

## Plodnost

Nema podataka o učincima lijeka Lazcluze na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da lazertinib ima učinke na reproduktivne organe ženki (smanjen broj estrusnih ciklusa i žutih tijela) i mužjaka (degenerativne promjene testisa) te da može narušiti plodnost ženki i mužjaka (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lazcluze malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici primijete simptome povezane s liječenjem (primjerice umor) koji utječu na njihovu sposobnost koncentriranja i reagiranja, preporučuje se da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok se taj učinak ne ublaži.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su osip (89%), toksični učinci na nokte (71%), reakcija na infuziju (amivantamab) (63%), hipoalbuminemija (amivantamab) (48%), hepatotoksičnost (47%), edem (amivantamab) (47%), stomatitis (43%), venska tromboembolija (37%), parestezija (34%), umor (32%), konstipacija (29%), proljev (29%), suha koža (26%), smanjen tek (24%), pruritus (24%), hipokalcijemija (21%), drugi poremećaji oka (21%) i mučnina (21%).

Najčešće ozbiljne nuspojave uključivale su vensku tromboemboliju (11%), pneumoniju (4,0%), osip (3,1%), intersticijsku bolest pluća/pneumonitis (2,9%), COVID-19 (2,4%), hepatotoksičnost (2,4%), pleuralni izljev (2,1%), reakciju na infuziju (amivantamab) (2,1%), zatajenje dišnog sustava (1,4%), umor (1,2%), edem (amivantamab) (1,2%), hipoalbuminemiju (amivantamab) (1,2%) i hiponatrijemiju (1,2%).

Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bilo kojeg lijeka u bolesnika liječenih lijekom Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom bile su osip (6%), reakcija na infuziju (amivantamab) (4,5%), toksični učinci na nokte (3,6%), intersticijska bolest pluća/pneumonitis (2,9%), venska tromboembolija (2,9%), pneumonija (1,9%) i edem (amivantamab) (1,7%).

#### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 3 sažeto su prikazane nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom.

Podaci odražavaju izloženost lazertinibu u 421 bolesnika koji je primao lazertinib u kombinaciji s amivantamabom u ispitivanju MARIPOSA. Medijan trajanja izloženosti lazertinibu iznosio je 18,5 mjeseci (raspon: 0,2 do 31,4 mjeseca).

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3: Nuspojave u bolesnika koji su primali lazertinib u kombinaciji s amivantamabom**

| Klasifikacija organskih sustava<br>Nuspojava         | Kategorija učestalosti | Bilo koji stupanj (%) | 3. - 4. stupanj (%) |
|------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    |                        |                       |                     |
| hipoalbuminemija <sup>a,b</sup>                      | vrlo često             | 48                    | 5                   |
| smanjen tek                                          |                        | 24                    | 1,0                 |
| hipokalcijemija                                      |                        | 21                    | 2,1                 |
| hipokalijemija                                       |                        | 14                    | 3,1                 |
| hipomagnezijemija                                    | često                  | 5                     | 0                   |
| Poremećaji živčanog sustava                          |                        |                       |                     |
| parestezija <sup>a</sup>                             | vrlo često             | 34                    | 1,7                 |
| omaglica <sup>a</sup>                                |                        | 13                    | 0                   |
| Poremećaji oka                                       |                        |                       |                     |
| drugi poremećaji oka <sup>a</sup>                    | vrlo često             | 21                    | 0,5                 |
| poremećaj vida <sup>a</sup>                          | često                  | 4,5                   | 0                   |
| keratitis                                            |                        | 2,6                   | 0,5                 |
| rast trepavica <sup>a</sup>                          |                        | 1,9                   | 0                   |
| Krvožilni poremećaji                                 |                        |                       |                     |
| venska tromboembolija <sup>a</sup>                   | vrlo često             | 37                    | 11                  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      |                        |                       |                     |
| intersticijska bolest pluća/pneumonitis <sup>a</sup> | često                  | 3,1                   | 1,2                 |
| Poremećaji probavnog sustava                         |                        |                       |                     |
| stomatitis <sup>a</sup>                              | vrlo često             | 43                    | 2,4                 |
| proljev                                              |                        | 29                    | 2,1                 |
| konstipacija                                         |                        | 29                    | 0                   |
| mučnina                                              |                        | 21                    | 1,2                 |
| povraćanje                                           |                        | 12                    | 0,5                 |
| bol u abdomenu <sup>a</sup>                          |                        | 11                    | 0                   |
| hemoroidi                                            | često                  | 10                    | 0,2                 |
| Poremećaji jetre i žuči                              |                        |                       |                     |
| hepatotoksičnost <sup>a</sup>                        | vrlo često             | 47                    | 9                   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                        |                       |                     |
| osip <sup>a</sup>                                    | vrlo često             | 89                    | 27                  |
| toksični učinci na nokte <sup>a</sup>                |                        | 71                    | 11                  |
| suha koža <sup>a</sup>                               |                        | 26                    | 1,0                 |
| pruritus                                             |                        | 24                    | 0,5                 |
| sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije            | često                  | 6                     | 0,2                 |
| urtikarija                                           |                        | 1,2                   | 0                   |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |                        |                       |                     |
| mišićni grčevi                                       | vrlo često             | 17                    | 0,5                 |
| mialgija                                             |                        | 13                    | 0,7                 |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        |                        |                       |                     |
| edem <sup>a,b</sup>                                  | vrlo često             | 47                    | 2,9                 |
| umor <sup>a</sup>                                    |                        | 32                    | 3,8                 |
| pireksija                                            |                        | 12                    | 0                   |

| <b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b> |            |    |   |
|------------------------------------------------------|------------|----|---|
| reakcija na infuziju <sup>b</sup>                    | vrlo često | 63 | 6 |

<sup>a</sup> skupni pojmovi

<sup>b</sup> primjenjivo samo na amivantamab.

## Opis odabranih nuspojava

### Venska tromboembolija

Venski tromboembolijski (VTE) događaji, uključujući duboku vensku trombozu (14,5%) i plućnu emboliju (PE) (17,3%), prijavljeni su u 37% bolesnika koji su primali lazertinib u kombinaciji s amivantamabom. Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, dok su događaji 3. - 4. stupnja zabilježeni u 11% te smrt u 0,5% bolesnika koji su primali lazertinib u kombinaciji s amivantamabom. Za informacije o profilaktičkoj primjeni antikoagulanasa i liječenju VTE događaja vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

U bolesnika koji su primali lazertinib u kombinaciji s amivantamabom, medijan vremena do prvog nastupa VTE događaja iznosio je 84 dana. VTE događaji doveli su do trajnog prekida liječenja bilo kojim lijekom u 2,9% bolesnika.

### Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

Intersticijska bolest pluća ili nuspojave nalik IBP-u (npr. pneumonitis) prijavljene su kod primjene lazertiniba u kombinaciji s amivantamabom, kao i kod primjene drugih inhibitora EGFR-a. IBP ili pneumonitis prijavljeni su u 3,1% bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom, uključujući 0,2% slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnici koji su u anamnezi imali IBP, IBP izazvan lijekovima, radijacijski pneumonitis koji je zahtijevao liječenje steroidima ili bilo koji dokaz klinički aktivnog IBP-a nisu mogli sudjelovati u kliničkom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

### Reakcije na koži i noktima

Zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža. Osip se javio u 89% bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom. Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a događaji 3. stupnja zabilježeni su u 27% bolesnika. Osip koji je doveo do prekida liječenja bilo kojim lijekom zabilježen je u 6% bolesnika. Osip se obično javljao unutar prva 4 tjedna liječenja, a medijan vremena do njegova nastupa iznosio je 14 dana. U bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom zabilježeni su toksični učinci na nokte. U većini slučajeva toksični učinci na nokte bili su 1. ili 2. stupnja, a u 11% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja (vidjeti dio 4.4).

### Poremećaji oka

U bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (2,6%). Ostale prijavljene nuspojave uključivale su rast trepavica, poremećaj vida i druge poremećaje oka. Većina događaja bila je 1. - 2. stupnja težine (vidjeti dio 4.4).

### Hepatotoksičnost

Reakcije povezane s hepatotoksičnošću zabilježene su u 47% bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom. Većina događaja bila je 1. - 2. stupnja težine, a hepatotoksičnost 3. - 4. stupnja zabilježena je u 9% bolesnika. Većina događaja bila je povezana s povišenim razinama transaminaza u serumu (povišene razine alanin aminotransferaze u 36% bolesnika, a povišene razine aspartat aminotransferaze u 29% bolesnika). Većina bolesnika s povišenim razinama transaminaza mogla je nastaviti liječenje u ispitivanju bez prilagodbe ispitivane terapije, dok je u malog broja njih hepatotoksičnost zbrinuta privremenim prekidom primjene ili smanjenjem doze lijeka. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni slučajevi zatajenja jetre ni hepatotoksičnosti sa smrtnim ishodom.

### Parestezija

Parestezija je zabilježena u 34% bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom. Većina slučajeva bila je 1. - 2. stupnja težine, a događaji parestezije 3. stupnja zabilježeni su u 1,7% bolesnika. Parestezija se kod većine bolesnika povukla nakon privremenog prekida primjene ili smanjenja doze lijeka.

### Stomatitis

Stomatitis je zabilježen u 43% bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom. Većina događaja bila je 1. - 2. stupnja težine, a stomatitis 3. stupnja zabilježen je u 2,4% bolesnika.

### Proljev

Proljev se javio u 29% bolesnika liječenih lazertinibom u kombinaciji s amivantamabom. Većina događaja bila je 1. - 2. stupnja težine, a proljev 3. stupnja zabilježen je u 2,1% bolesnika.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni lazertiniba u bolesnika u dobi od 75 ili više godina (vidjeti dio 5.1). Stariji bolesnici (u dobi od  $\geq 65$  godina) prijavili su veći broj nuspojava 3. ili višeg stupnja nego bolesnici mlađi od 65 godina (81% naspram 70%). Iako su stope privremenog prekida liječenja i smanjenja doze bile slične, stopa nuspojava koje su dovele do prekida primjene bilo kojeg lijeka bila je viša u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina nego u onih mlađih od 65 godina (47% naspram 25%).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom Lazcluze. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Lazcluze i primijeniti opće potporne mjere. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EB09.

#### Mehanizam djelovanja

Lazertinib je ireverzibilni inhibitor tirozin kinaze EGFR-a. On selektivno inhibira i primarne aktivirajuće mutacije gena za EGFR (delecije u egzonu 19 i supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21) i mutaciju T790M koja uzrokuje rezistenciju na inhibitore tirozin kinaze, dok ostvaruje slabiju aktivnost protiv divljeg tipa EGFR-a.

## Farmakodinamički učinci

Na temelju sigurnosnih analiza odgovora na izloženost, pokazalo se da postoji trend povećanja pojavnosti parestezije i stomatitisa s porastom izloženosti lazertinibu.

## Elektrofiziologija srca

Potencijal lazertiniba za produljenje QTc intervala ocijenjen je na temelju analize odgovora na izloženost provedene na kliničkim podacima prikupljenima kod 243 bolesnika s NSCLC-om koji su primali lazertinib u dozama od 20, 40, 80, 120, 160, 240 ili 320 mg jedanput dnevno u ispitivanju faze I/II. Analiza odgovora na izloženost nije pokazala klinički značajnu povezanost između plazmatske koncentracije lazertiniba i promjene QTc intervala.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

MARIPOSA je randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 u kojem se procjenjuju djelotvornost i sigurnost lijeka Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom u odnosu na monoterapiju osimertinibom u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om pozitivnim na mutacije gena za EGFR koji nije pogodan za kurativnu terapiju. Uzorci prikupljeni od bolesnika morali su imati jednu od dvije česte mutacije gena za EGFR (deleciju u egzonu 19 ili supstitucijsku mutaciju L858R u egzonu 21), što se utvrđivalo lokalnim testiranjem. Uzorci tumorskog tkiva (94%) i/ili plazme (6%) svih bolesnika testirani su lokalno kako bi se utvrdio status delecije u egzonu 19 i/ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR metodom lančane reakcije polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) u 65% odnosno sekvenciranjem nove generacije (engl. *Next Generation Sequencing*, NGS) u 35% bolesnika.

Ukupno su 1074 bolesnika randomizirana (2:2:1) za primanje lijeka Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom, osimertiniba u monoterapiji ili lijeka Lazcluze u monoterapiji do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Lazcluze se primjenjivao u peroralnoj dozi od 240 mg jedanput dnevno. Amivantamab se primjenjivao intravenski u dozi od 1050 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) ili 1400 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, počevši od 5. tjedna. Osimertinib se primjenjivao u peroralnoj dozi od 80 mg jedanput dnevno. Randomizacija je bila stratificirana prema tipu mutacije gena za EGFR (delecija u egzonu 19 ili supstitucijska mutacija L858R u egzonu 21), rasi (Azijci ili ostali) te anamnezi metastaza na mozgu (da ili ne).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su ujednačene među liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 25 – 88 godina), pri čemu je 45% bolesnika imalo ≥ 65 godina, a njih 11% ≥ 75 godina; 62% činile su žene; njih 59% bili su Azijci, a njih 38% bijelci. Na početku ispitivanja 34% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0, a njih 66% funkcionalni ECOG status 1; 69% ih nikad nije pušilo; 41% imalo je anamnezu metastaza na mozgu, a njih 90% je pri prvoj dijagnozi imalo rak stadija IV. S obzirom na status mutacija gena za EGFR, 60% ispitanika imalo je delecije u egzonu 19, a njih 40% supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21.

Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom ostvario je statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

Rezultati za Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom sažeto su prikazani u Tablici 4 i na Slikama 1 i 2.

**Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MARIPOSA**

|                                                        | Lazcluze + amivantamab<br>(N=429) | Osimertinib<br>(N=429) |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) <sup>a</sup> |                                   |                        |
| Broj događaja                                          | 192 (45%)                         | 252 (59%)              |
| Medijan; mjeseci (95% CI)                              | 23,7 (19,1; 27,7)                 | 16,6 (14,8; 18,5)      |
| HR (95% CI); p-vrijednost                              | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002       |                        |
| Ukupno preživljenje (OS)                               |                                   |                        |
| Broj događaja                                          | 142 (33%)                         | 177 (41%)              |
| Medijan; mjeseci (95% CI)                              | NP (NP; NP)                       | 37,3 (32,5; NP)        |
| HR (95% CI); p-vrijednost <sup>b</sup>                 | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185       |                        |
| Stopa objektivnog odgovora (ORR) <sup>a,c</sup>        |                                   |                        |
| ORR % (95% CI)                                         | 80% (76%; 84%)                    | 77% (72%; 81%)         |
| Trajanje odgovora (DOR) <sup>a, c</sup>                |                                   |                        |
| Medijan; mjeseci (95% CI)                              | 25,8 (20,3; 33,9)                 | 18,1 (14,8; 20,1)      |

BICR = zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; CI (engl. *Confidence Interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.

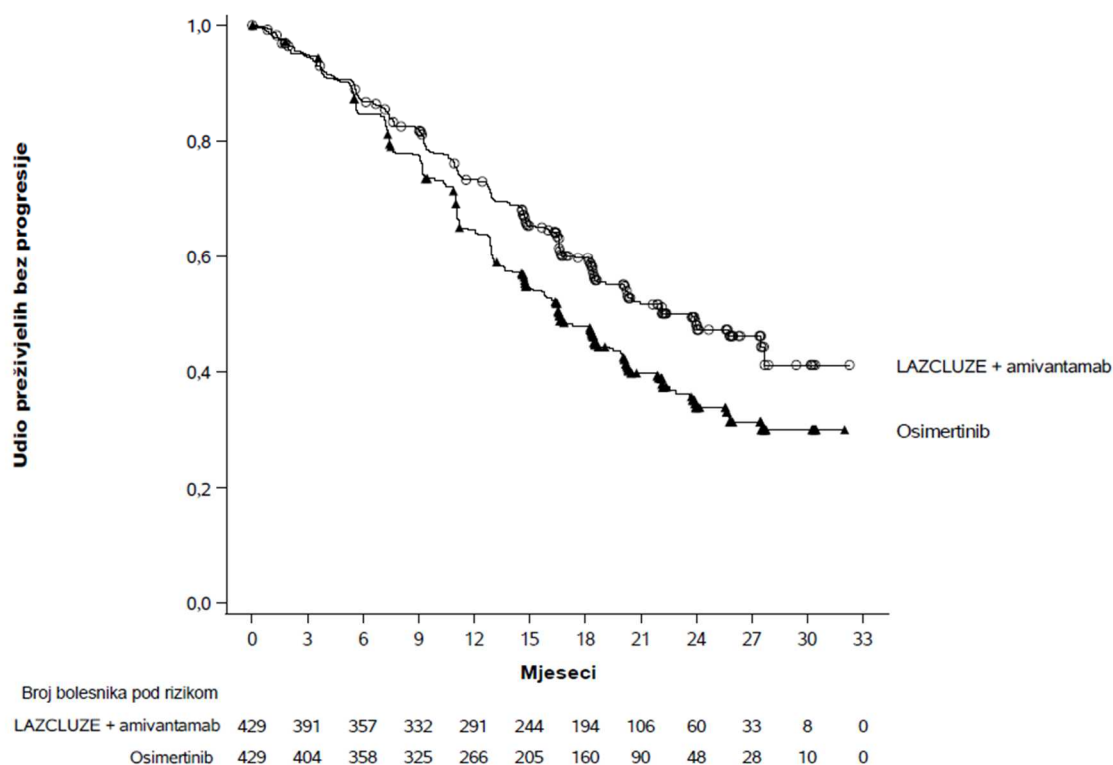
Rezultati za PFS (engl. *progression free survival*) temelje se na podacima prikupljenima do 11. kolovoza 2023. uz medijan praćenja od 22,0 mjeseca. Rezultati za OS (engl. *overall survival*), ORR (engl. *objective response rate*) i DOR (engl. *duration of response*) temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca.

<sup>a</sup> Prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

<sup>b</sup> p-vrijednost je uspoređena s 2-stranom razinom značajnosti od 0,00001. Stoga rezultati za OS nisu statistički značajni do posljednje interim analize.

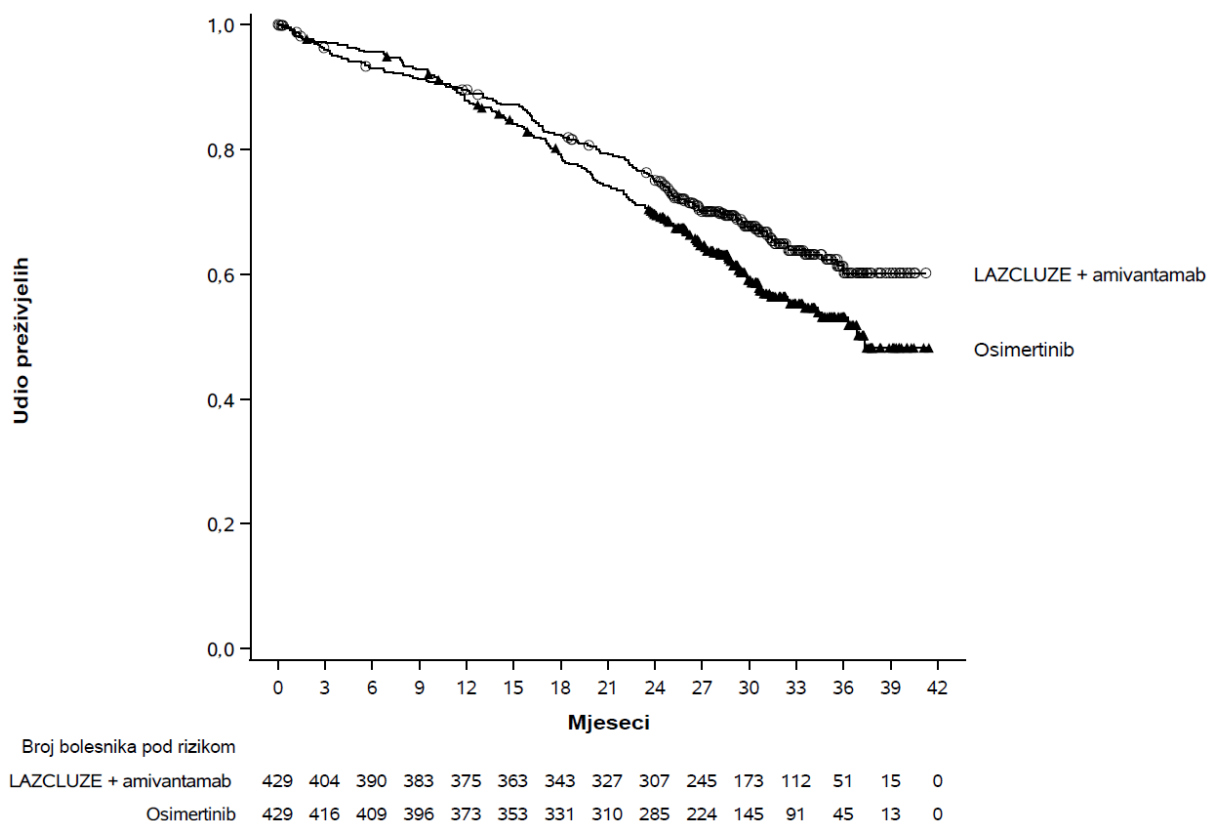
<sup>c</sup> Na temelju bolesnika s potvrđenim odgovorom.

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om prema ocjeni BICR-a**



Nakon medijana praćenja od približno 31 mjeseca ažurirani HR za OS iznosio je 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96; p=0,0185). To nije bilo statistički značajno u odnosu na dvostranu razinu značajnosti od 0,00001.

**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja OS-a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om**



Unaprijed specificirane mjere ishoda u ispitivanju MARIPOSA bile su intrakranijalni ORR i DOR prema ocjeni BICR-a. U podskupini bolesnika s intrakranijalnim lezijama na početku ispitivanja zabilježen je sličan intrakranijalni ORR u skupini liječenoj kombinacijom lijeka Lazcluze i amivantamaba i kontrolnoj skupini. Prema planu ispitivanja u svih se bolesnika u ispitivanju MARIPOSA provodilo serijsko MR oslikavanje mozga radi procjene intrakranijalnog odgovora i njegova trajanja. Rezultati su sažeto prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5: Intrakranijalni ORR i DOR prema ocjeni BICR-a u ispitanika s intrakranijalnim lezijama na početku ispitivanja**

|                                                     | Lazcluze + amivantamab<br>(N=180) | Osimertinib<br>(N=186) |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| <b>Procjena intrakranijalnog tumorskog odgovora</b> |                                   |                        |
| Intrakranijalni ORR (CR+PR), %<br>(95% CI)          | 77%<br>(70%, 83%)                 | 77%<br>(71%, 83%)      |
| Potpun odgovor                                      | 63%                               | 59%                    |
| <b>Trajanje intrakranijalnog odgovora</b>           |                                   |                        |
| Medijan, mjeseci (95% CI)                           | NP (21,4; NP)                     | 24,4 (22,1; 31,2)      |

CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; NP = ne može se procijeniti; PR = djelomičan odgovor

Rezultati za intrakranijalni ORR i DOR temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lazcluze u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka pluća nemalih stanica.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne i višekratne peroralne primjene jedanput dnevno vršna plazmatska koncentracija ( $C_{\max}$ ) lazertiniba i površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu (AUC) povećavali su se približno proporcionalno dozi u rasponu doza od 20 do 320 mg.

Izloženost u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je do 15. dana primjene jedanput dnevno, a uz dozu od 240 mg jedanput dnevno opažena je približno dvostruka akumulacija u stanju dinamičke ravnoteže.

Izloženost lazertinibu u plazmi bila je usporediva kad se lazertinib primjenjivao u kombinaciji s amivantamabom ili u monoterapiji.

### Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja  $C_{\max}$  nakon primjene jedne doze i u stanju dinamičke ravnoteže bio je usporediv i kretao se u rasponu od 2 do 4 sata.

Nakon primjene doze od 240 mg lazertiniba uz obrok s visokim sadržajem masti (800~1000 kcal, udio masti od približno 50%),  $C_{\max}$  i AUC lazertiniba bili su usporedivi s onima kod primjene lijeka natašte, što ukazuje na to da se lazertinib može uzimati s hranom ili bez hrane.

### Distribucija

Lazertinib se opsežno raspodjeljuje, a srednja vrijednost (CV%) prividnog volumena distribucije kod primjene doze od 240 mg iznosi 4264 (43,2%) l. Srednja vrijednost (CV%) vezivanja lazertiniba za proteine u plazmi kod ljudi iznosi približno 99,2% (0,13%). Lazertinib se kovalentno veže za proteine u ljudskoj krvi i plazmi nakon peroralne primjene i tijekom inkubacija *in vitro*.

### Biotransformacija

Primarni put metabolizacije lazertiniba je konjugacija s glutationom, bilo enzimskom putem glutation-S-transferaze (GST) ili neenzimskom, kao i metabolizacija putem CYP3A4. Najbrojniji metaboliti su kataboliti glutationa, koji se smatraju klinički neaktivnima. Metabolizam posredovan enzimom GSTM1 utjecao je na izloženost lazertinibu u plazmi, dovodeći do niže izloženosti (razlika manja od dvostruke) u bolesnika koji su imali barem jednu kopiju gena *GSTM1* (engl. *non-null*). Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju statusa GSTM1.

### Eliminacija

Pri dozi od 240 mg srednja vrijednost (CV%) prividnog klirensa lazertiniba iznosila je 44,5 (29,5%) l/h, a njegov terminalni poluvijek 64,7 (32,8%) sati.

### Izlučivanje

Nakon primjene jedne peroralne doze radiooznačenog lazertiniba, približno 86% doze pronađeno je u fecesu (< 5% u nepromijenjenom obliku), a 4% u mokraći (< 0,5% u nepromijenjenom obliku).

### Istodobna primjena sa supstratima OCT1 i UGT1A1

Istodobna primjena višekratnih doza lijeka Lazcluze nije povećala  $C_{\max}$  i AUC metformina (supstrata OCT1). Lazcluze ne inhibira OCT1.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, Lazcluze može inhibirati UGT1A1. Međutim, s obzirom na izostanak učinka na razine indirektnog bilirubina u kliničkom ispitivanju, ne očekuju se klinički značajne interakcije sa supstratima UGT1A1.



## Posebne populacije

### Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize nisu opažene klinički značajne dobno uvjetovane razlike u farmakokinetici lazertiniba.

### Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije kojima procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) iznosi 15 do 89 ml/min. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 15 do 29 ml/min) su ograničeni (n=3), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je potrebno prilagođavati dozu u tih bolesnika. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min).

### Oštećenje funkcije jetre

Na temelju rezultata kliničko-farmakološkog ispitivanja, umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku jedne doze lazertiniba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (ukupni bilirubin  $\leq$  GGN i AST > GGN ili ukupni bilirubin > GGN do  $\leq 1,5 \times$  GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili umjerenim (ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times$  GGN do  $\leq 3 \times$  GGN ULN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem jetrene funkcije. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin >  $3 \times$  GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

### Pedijatrijska populacija

Nije se ispitivala farmakokinetika lazertiniba u pedijatrijskih bolesnika.

### Ostale populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici lazertiniba s obzirom na spol, tjelesnu težinu, rasu, etničko porijeklo, početne vrijednosti laboratorijskih parametara (klirens kreatinina, albumin, alanin aminotransferaza, alkalna fosfataza, aspartat aminotransferaza), funkcionalni ECOG status, tip mutacije gena za EGFR, stadij raka pri prvoj dijagnozi, prethodne terapije, metastaze na mozgu i pušenje u anamnezi.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Glavni nalazi opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza lazertiniba u štakora i pasa obuhvaćali su blagu atrofiju pa sve do degenerativnih erozija epitela, upalu i nekrozu koja je zahvaćala oko (atrofija rožnice), kožu (tanka i gruba dlaka, degeneracija folikula dlake, alopecija, ulceracije), jetru (povišene vrijednosti jetrenih enzima, hipertrofija Kupfferovih stanica i hepatocelularna nekroza), pluća (infiltrati makrofaga u alveolama, upala pluća i hiperplazija alveolarnih stanica tipa II), bubreg (dilatacija tubula, papilarna nekroza, povišene vrijednosti ureje, kreatinina (samo u ženki), neorganskog fosfora i kalija), gastrointestinalni sustav (atrofija epitela jednjaka, otupljivanje/fuzija crijevnih resica u dvanaesniku i jejunumu, tekuća stolica), reproduktivni sustav (tubularna degeneracija testisa, hipospermija, smanjen broj estrusnih ciklusa i žutih tijela, atrofija uterusa i vagine). Ti su nalazi opaženi u životinja pri razinama izloženosti u rasponu od 0,9 - 3,4 puta procijenjene izloženosti u bolesnika koji primaju preporučenu dozu (240 mg), a povukli su se potpuno ili djelomično tijekom razdoblja oporavka. Srce je bilo ciljni organ samo kod pasa, a toksični učinci zabilježeni su pri razinama izloženosti koje su bile 7 puta veće od očekivanih razina izloženosti kod primjene preporučene doze za ljude.

## Kancerogenost i mutagenost

Nisu opaženi dokazi genotoksičnosti lazertiniba u testu mutagenosti na bakterijama *in vitro*, testu kromosomskih aberacija *in vitro* i mikronukleusnom testu na štakorima *in vivo*. Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se ocijenio kancerogeni potencijal lazertiniba.

## Reproduktivna toksikologija

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, liječenje lazertinibom može narušiti plodnost mužjaka i ženki. Zabilježene su degenerativne promjene na testisima štakora i pasa, koje su dovele do smanjenja količine luminalne sperme u pasa nakon izloženosti lazertinibu tijekom 1 mjeseca pri klinički značajnim razinama izloženosti. Opaženo je smanjenje broja žutih tijela u jajnicima ženki štakora izloženih lazertinibu tijekom  $\geq 1$  mjeseca u klinički značajnim razinama izloženosti. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u mužjaka i ženki štakora lazertinib je izazvao smanjenje broja estrusnih ciklusa, povećanje gubitaka ploda nakon implantacije i smanjenje veličine živog legla pri razini ili ispod razine doze kojom se postiže izloženost približna kliničkoj razini izloženosti u ljudi kod primjene preporučene doze od 240 mg.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora i kunića opažena je razvojna toksičnost. U štakora su primijećena smanjenja tjelesne težine fetusa povezana s toksičnošću za majku pri izloženosti majke približno 4 puta većoj od kliničke razine izloženosti u ljudi kod primjene doze od 240 mg. U kunića je primijećena povećana incidencija fuzije kostiju lubanje fetusa (jagodični luk spojen za gornjočeljusni lični nastavak) pri izloženosti majke znatno manjoj od kliničke razine izloženosti u ljudi kod primjene doze od 240 mg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, hidrofobni  
karmelozanatrij, umrežena (E468)  
celuloza, mikrokristalična (E460 (i))  
manitol (E421)  
magnezijev stearat (E572)

#### Film ovojnica

##### Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete

makrogol poli(vinil alkohol), kopolimer, graftirani (E1209)  
poli(vinilni alkohol) (E1203)  
glicerolkaprilokaprat tipa I (E471)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)  
željezov oksid, žuti (E172)

##### Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete

makrogol poli(vinil alkohol), kopolimer, graftirani (E1209)  
poli(vinilni alkohol) (E1203)  
glicerolkaprilokaprat tipa I (E471)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)  
željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete

### Blister pakiranje

PVC-PCTFE (polivinilklorid-poliklorotrifluoroetilen) film s aluminijskom protisnom folijom.

- Jedna kutija sadrži 56 filmom obloženih tableta (2 ovitka od kojih svaki sadrži 28 tableta).

### Boca

Boca od bijelog neprozirnog polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 60 ili 90 tableta. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete

### Blister pakiranje

PVC-PCTFE (polivinilklorid-poliklorotrifluoroetilen) film s aluminijskom protisnom folijom.

- Jedna kutija sadrži 14 filmom obloženih tableta (1 ovitak koji sadrži 14 tableta).
- Jedna kutija sadrži 28 filmom obloženih tableta (2 ovitka od kojih svaki sadrži 14 tableta).

### Boca

Boca od bijelog neprozirnog polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA OVITAK, 80 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Tablete progutajte cijele.  
Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1886/001

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Lazcluze 80 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU****VANJSKI OVITAK, 80 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

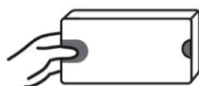
**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

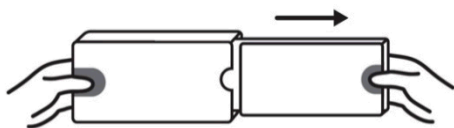
**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Tablete progutajte cijele.  
Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1886/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lazcluze 80 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**UNUTARNJI OVITAK, 80 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

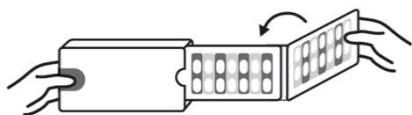
EXP

**4. BROJ SERIJE**

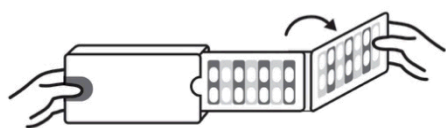
Lot

**5. DRUGO**

Preklopite da biste zatvorili



Rastvorite



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER, 80 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA OVITAK, 240 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.

Tablete progutajte cijele.

Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1886/004 (14 filmom obloženih tableta)  
EU/1/24/1886/005 (28 filmom obloženih tableta)

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Lazcluze 240 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU****VANJSKI OVITAK, 240 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta

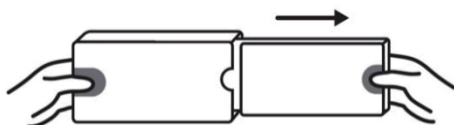
**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Tablete progutajte cijele.  
Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1886/004 (14 filmom obloženih tableta)  
EU/1/24/1886/005 (28 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lazcluze 240 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**UNUTARNJI OVITAK, 240 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

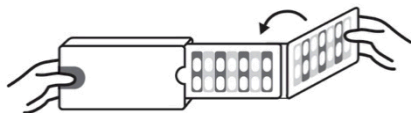
EXP

**4. BROJ SERIJE**

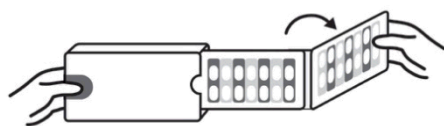
Lot

**5. DRUGO**

Preklopite da biste zatvorili



Rastvorite



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER, 240 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA BOCU, 80 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.

Tablete progutajte cijele.

Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1886/002 (60 filmom obloženih tableta)  
EU/1/24/1886/003 (90 filmom obloženih tableta)

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Lazcluze 80 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****NALJEPNICA BOCE, 80 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 80 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

90 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Tablete progutajte cijele.  
Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Janssen-Cilag International NV

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1886/002 (60 filmom obloženih tableta)

EU/1/24/1886/003 (90 filmom obloženih tableta)

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA BOCU, 240 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Tablete progutajte cijele.  
Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1886/006

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Lazcluze 240 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****NALJEPNICA BOCE, 240 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete  
lazertinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 240 mg lazertiniba (u obliku lazertinibmesilat hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Tablete progutajte cijele.  
Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Janssen-Cilag International NV

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/24/1886/006

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lazcluze 80 mg filmom obložene tablete Lazcluze 240 mg filmom obložene tablete lazertinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Lazcluze i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lazcluze
3. Kako uzimati Lazcluze
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lazcluze
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Lazcluze i za što se koristi**

Lazcluze je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar lazertinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori proteinskih kinaza.

Lazcluze se koristi zajedno s amivantamabom, drugim lijekom protiv raka, za liječenje odraslih osoba s vrstom raka pluća koja se zove rak pluća nemalih stanica. Koristi se kad je rak uznapredovao (nije izgledno da se može izliječiti) i sadrži određene promjene (deleciju u egzonu 19 ili supstitucijsku mutaciju u egzonu 21) u genu *EGFR*.

Za amivantamab je dostupna zasebna uputa o lijeku. Pročitajte je prije nego što započnete liječenje.

Gen *EGFR* stvara protein EGFR, koji je uključen u rast i preživljenje stanica. Mutacije (promjene) u genu *EGFR* mijenjaju oblik tog proteina, što može uzrokovati rast stanica raka i njihovo širenje po tijelu. Djelatna tvar lijeka Lazcluze, lazertinib, blokira neispravan protein i može pomoći usporiti ili zaustaviti rast raka pluća. Također može pomoći smanjiti veličinu tumora. Lazertinib ciljano djeluje na mutacije u EGFR proteinima za koje je poznato da uzrokuju rak, dok je njegov učinak na normalne EGFR proteine slabiji.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lazcluze**

#### **Nemojte uzimati Lazcluze**

- ako ste alergični na lazertinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Lazcluze.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Lazcluze:

- ako ste bolovali od upale pluća (bolesti koja se zove intersticijska bolest pluća ili pneumonitis).

### Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećega (za više informacija pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4):

- **Kožne tegobe.** Da biste smanjili rizik od kožnih tegoba, izbjegavajte izlaganje suncu, nosite zaštitnu odjeću i koristite kremu za zaštitu od sunca, redovito nanosite hidratantnu kremu na kožu i nokte te koristite šampon protiv prhuti dok uzimate ovaj lijek. To ćete trebati nastaviti činiti još 2 mjeseca nakon završetka liječenja. Liječnik će Vam možda preporučiti da počnete uzimati lijek(ove) za sprječavanje kožnih tegoba, liječiti Vas nekim lijekom/lijekovima ili Vas uputiti specijalistu za kožne bolesti (dermatologu) ako se pojave kožne reakcije tijekom liječenja.
- **Iznenadnu pojavu otežanog disanja, kašlja ili vrućice,** koji mogu ukazivati na upalu pluća. To stanje može biti opasno po život pa će Vas zdravstveni radnici pratiti zbog moguće pojave simptoma.
- **Kad se ovaj lijek koristi s drugim lijekom koji se zove amivantamab,** mogu nastupiti po život opasne nuspojave (zbog krvnih ugrušaka u venama). Liječnik će Vam dati dodatne lijekove radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka tijekom liječenja te će Vas pratiti zbog moguće pojave simptoma.
- **Očne tegobe.** Ako imate poteškoća s vidom ili osjećate bol u oku, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri. Ako nosite kontaktne leće i primijetite bilo koje nove očne simptome, prestanite koristiti kontaktne leće i odmah se obratite svom liječniku.

### Djeca i adolescenti

Lazcluze se nije ispitivao u djece ni adolescenata. Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

### Drugi lijekovi i Lazcluze

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Lazcluze može utjecati na djelovanje nekih lijekova. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Lazcluze.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti djelovanje lijeka Lazcluze:

- **karbamazepin ili fenitoin** (antiepileptički lijekovi koji se koriste za liječenje napadaja)
- **rifampicin** (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- **gospina trava** (biljni lijek koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe)
- **bosentan** (koristi se za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
- **efavirenz** (koristi se za liječenje i sprječavanje HIV-1 infekcije)
- **modafinil** (koristi se za poremećaje spavanja).

Lazcluze može utjecati na djelovanje drugih lijekova i povećati rizik od nuspojava tih lijekova:

- **tizanidin** (koristi se za opuštanje mišića)
- **ciklosporin ili sirolimus ili takrolimus** (koriste se za potiskivanje imunosnog sustava)
- **everolimus** (koristi se za liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnog na hormonske receptore, neuroendokrinih tumora gušterače, probavnog sustava ili pluća te karcinoma bubrežnih stanica)
- **pimozid** (koristi se u bolesnika s Touretteovim sindromom)
- **kinidin** (koristi se za liječenje malarije)
- **sunitinib** (koristi se za liječenje gastrointestinalnog stromalnog tumora, karcinoma bubrežnih stanica i neuroendokrinih tumora gušterače).

Ovaj popis lijekova nije konačan. Obavijestite svog zdravstvenog radnika o svim lijekovima koje uzimate. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o najpogodnijem liječenju za Vas.

### **Trudnoća**

- Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.
- Ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete trebate li nastaviti uzimati Lazcluze.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još do 3 tjedna nakon završetka liječenja.
- Bolesnici muškog spola čija partnerica može zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, primjerice prezervativ, i ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom Lazcluze i još 3 tjedna nakon završetka liječenja.

### **Dojenje**

Nemojte dojititi tijekom liječenja lijekom Lazcluze i još 3 tjedna nakon završetka liječenja jer nije poznato postoji li rizik za Vaše dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lazcluze malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate umor nakon uzimanja lijeka Lazcluze, nemojte voziti ni raditi sa strojevima.

### **Lazcluze sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Lazcluze**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko lijeka uzeti**

- Preporučena doza je 240 mg svaki dan u kombinaciji s amivantamabom.
- Ako nastupe određene nuspojave, liječnik Vam može smanjiti dozu na 160 mg ili 80 mg svaki dan.

### **Kako uzimati lijek**

- Lazcluze se uzima kroz usta.
- Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je drobiti, lomiti ni žvakati.
- Možete uzimati ovaj lijek s hranom ili bez nje.
- Ako povratite nakon uzimanja lijeka Lazcluze, nemojte uzeti dodatnu dozu. Pričekajte dok ne dođe vrijeme za sljedeću dozu.

### **Ako uzmete više lijeka Lazcluze nego što ste trebali**

Ako uzmete veću dozu od uobičajene, obratite se liječniku. Može biti izloženi povećanom riziku od nuspojava.

### **Ako ste zaboravili uzeti Lazcluze**

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu. Uzmite sljedeću uobičajenu dozu u predviđeno vrijeme.

### **Ako prestanete uzimati Lazcluze**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.



#### 4.     **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka Lazcluze u kombinaciji s amivantamabom. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite sljedeće ozbiljne nuspojave:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kožne tegobe – kao što su osip (uključujući akne), suha koža, svrbež, bol i crvenilo. Obavijestite liječnika ako se kožne tegobe pogoršaju.
- krvni ugrušci u venama, osobito u plućima ili nogama. Simptomi mogu uključivati ​​oštru bol u prsištu, nedostatak zraka, ubrzano disanje, bol u nozi i oticanje ruku ili nogu.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- znakovi upale i stvaranja ožiljkastog tkiva u plućima – kao što su iznenadne poteškoće s disanjem, nedostatak zraka, kašalj ili vrućica. To može dovesti do trajnog oštećenja. Liječnik će možda htjeti prekinuti liječenje lijekom Lazcluze ako se razvije ta nuspojava.
- znakovi upale rožnice (prednjeg dijela oka) – kao što su crvenilo oka, bol u oku, tegobe s vidom ili osjetljivost na svjetlost.
- očne tegobe – kao što su tegobe s vidom ili rast trepavica.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite navedene ozbiljne nuspojave.

##### **Ostale nuspojave**

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. One mogu uključivati:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- tegobe s noktima
- znakovi reakcije na infuziju amivantamaba
- niska razina proteina koji se zove albumin u krvi
- toksični učinci na jetru
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
- ranice (afte) u ustima
- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli
- jak umor
- proljev
- zatvor
- smanjen tek
- niska razina kalcija u krvi
- mučnina
- grčevi u mišićima
- niska razina kalija u krvi
- omaglica
- bolovi u mišićima
- povraćanje
- vrućica
- bol u trbuhu.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- hemoroidi
- crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, ponajviše na šakama ili stopalima
- niska razina magnezija u krvi
- osip koji svrbi (koprivnjača).

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lazcluze**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku (foliji blistera, unutarnjem ovitku, vanjskom ovitku, boci i kutiji) iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lazcluze sadrži**

- Djelatna tvar je lazertinib (u obliku lazertinibmesilat hidrata). Jedna 80 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg lazertiniba. Jedna 240 mg filmom obložena tableta sadrži 240 mg lazertiniba.
- Drugi sastojci su:  
Jezgra tablete: hidrofolni koloidni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij (E468), mikrokristalična celuloza (E460 (i)), manitol (E421) i magnezijev stearat (E572). Pogledajte dio 2: „Lazcluze sadrži natrij“.  
Film ovojnice: makrogolpoli(vinil alkohol), kopolimer, graftirani (E1209), poli(vinilni alkohol) (E1203), glicerolkaprilokaprat tipa I (E471), titanijev dioksid (E171) i talk (E553b). Jedna tableta od 80 mg sadrži i žuti željezov oksid (E172). Jedna tableta od 240 mg sadrži i crveni željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

### **Kako Lazcluze izgleda i sadržaj pakiranja**

Lazcluze 80 mg dolazi u obliku žute, ovalne, filmom obložene tablete promjera 14 mm, s utisnutom oznakom „LZ“ na jednoj i „80“ na drugoj strani. Lazcluze 80 mg dostupan je u kutijama s 56 filmom obloženih tableta (2 kartonska ovitka od kojih svaki sadrži 28 tableta) ili bocama sa 60 ili 90 tableta.

Lazcluze 240 mg dolazi u obliku crvenkastoljubičaste, ovalne, filmom obložene tablete promjera 20 mm, s utisnutom oznakom „LZ“ na jednoj i „240“ na drugoj strani. Lazcluze 240 mg dostupan je u kutijama s 14 filmom obloženih tableta (1 kartonski ovitak koji sadrži 14 tableta), kutijama s 28 filmom obloženih tableta (2 kartonska ovitka od kojih svaki sadrži 14 tableta) ili bocama s 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Janssen Cilag SpA

Via C. Janssen,  
Borgo San Michele  
Latina 04100  
Italiја

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.