

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 240 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore giallo, di 14 mm, con impresso "LZ" su un lato e "80" sull'altro.

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore rosso-violaceo, di 20 mm, con impresso "LZ" su un lato e "240" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lazcluze in associazione con amivantamab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'*EGFR*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lazcluze deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare il trattamento con Lazcluze, deve essere stabilito lo stato mutazionale dell'*EGFR* nei campioni di tessuto tumorale o di plasma utilizzando un metodo di analisi validato. Se non viene rilevata alcuna mutazione in un campione di plasma, il tessuto tumorale deve essere analizzato se disponibile in quantità e qualità sufficienti a causa del rischio di risultati falsi negativi utilizzando un test su plasma.

Posologia

La dose raccomandata di Lazcluze è 240 mg una volta al giorno in associazione con amivantamab.

Si raccomanda di somministrare Lazcluze in qualsiasi momento prima di amivantamab in caso di somministrazione dei due medicinali nello stesso giorno. Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di amivantamab per le informazioni sul dosaggio raccomandato di amivantamab.

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di amivantamab

All'inizio del trattamento deve essere effettuata una profilassi anticoagulante per prevenire gli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti che ricevono Lazcluze in associazione con amivantamab. Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (direct acting oral anticoagulant, DOAC) o di un eparina a basso peso molecolare (low-molecular weight heparin, LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

Reazioni cutanee e ungueali

Si raccomanda una terapia profilattica con antibiotici per via orale e topica per ridurre il rischio e la severità delle reazioni cutanee e ungueali nei pazienti trattati con Lazcluze in combinazione con amivantamab. Si raccomanda, inoltre, l'uso di una crema idratante non comedogena (preferibilmente a base di ceramidi o altre formulazioni che forniscono un'idratazione duratura della pelle e che non contengano agenti essiccanti) sul viso e su tutto il corpo (ad eccezione del cuoio capelluto) e la soluzione di clorexidina per lavarsi le mani e i piedi. I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia combinata con Lazcluze. Per ulteriori informazioni sulla profilassi per le reazioni cutanee e ungueali, vedere paragrafo 4.4.

Durata del trattamento

Il trattamento deve proseguire fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Dose saltata

Se si salta una dose programmata di Lazcluze, essa può essere somministrata entro 12 ore. Se sono trascorse più di 12 ore da quando la dose doveva essere assunta, la dose saltata **non** deve essere somministrata e la dose successiva deve essere somministrata secondo lo schema posologico abituale.

Modifiche della dose

Le riduzioni della dose raccomandate per le reazioni avverse sono presentate nella Tabella 1.

Tabella 1. Riduzioni della dose di Lazcluze raccomandate per le reazioni avverse

Riduzione della dose	Dose raccomandata
Dose iniziale	240 mg una volta al giorno
1 ^a riduzione della dose	160 mg una volta al giorno
2 ^a riduzione della dose	80 mg una volta al giorno
3 ^a riduzione della dose	Interrompere Lazcluze

Le modifiche della dose per reazioni avverse specifiche sono presentate nella Tabella 2.

Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di amivantamab per informazioni sulle modifiche della dose di amivantamab.

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandata di Lazcluze e amivantamab per le reazioni avverse*

Reazione avversa	Severità	Modifica della dose
Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite	Qualsiasi grado	- Sospendere Lazcluze e amivantamab se si sospetta ILD/polmonite. - Interrompere definitivamente Lazcluze e amivantamab in caso di conferma di ILD/polmonite.
Eventi tromboembolici venosi (TEV) (vedere paragrafo 4.4)	Eventi con instabilità clinica (per es., insufficienza respiratoria o disfunzione cardiaca)	Sospendere Lazcluze e amivantamab fino a quando il paziente non è clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose.
	Evento di TEV ricorrente nonostante la terapia anticoagulante	Interrompere definitivamente amivantamab. Il trattamento può continuare con Lazcluze alla stessa dose.
Reazioni cutanee e ungueali (vedere paragrafo 4.4)	Grado 1	- Deve essere avviata una terapia di supporto come clinicamente indicato. - Rivalutare dopo 2 settimane.
	Grado 2	- Deve essere avviata una terapia di supporto come clinicamente indicato. - Se non vi è alcun miglioramento dopo 2 settimane, ridurre la dose di amivantamab e continuare con Lazcluze. - Rivalutare ogni 2 settimane, in assenza di miglioramento, ridurre la dose di Lazcluze fino al miglioramento al Grado ≤ 1 (Tabella 1).
	Grado 3	- Deve essere avviata una terapia di supporto come clinicamente indicato. - Sospendere Lazcluze e amivantamab. - Al recupero degli eventi avversi a Grado ≤ 2, riprendere entrambi i medicinali alla stessa dose o prendere in considerazione una riduzione della dose, riducendo preferibilmente prima la dose di amivantamab. - Se non vi è alcun miglioramento entro 2 settimane, interrompere definitivamente sia Lazcluze che amivantamab.
	Grado 4 (comprese severe condizioni cutanee bollose, con vescicole o esfolianti, per es. necrolisi epidermica tossica)	- Interrompere definitivamente amivantamab e sospendere Lazcluze. - Sospendere Lazcluze fino a miglioramento al Grado ≤ 2 o al basale. - Al recupero degli eventi avversi a Grado ≤ 2, riprendere la terapia con Lazcluze alla stessa dose.
Epatotossicità	Grado 3-4	- Sospendere Lazcluze e amivantamab. - Al recupero degli eventi avversi al Grado ≤ 1, riprendere entrambi i medicinali alla stessa dose o prendere in considerazione una riduzione della dose, riducendo preferibilmente prima la dose di amivantamab.

Parestesia	Grado 3-4	• Deve essere avviata una terapia di supporto • Sospendere Lazcluze fino a miglioramento al Grado ≤ 1 o al basale. Riprendere Lazcluze alla stessa dose o prendere in considerazione una riduzione della dose. • Considerare l'interruzione permanente di Lazcluze se il recupero non avviene entro 4 settimane.
Diarrea	Grado 3	• Deve essere avviata una terapia di supporto. • Sospendere Lazcluze e amivantamab. • Al recupero degli eventi avversi al Grado ≤ 1, riprendere entrambi i medicinali alla stessa dose o prendere in considerazione una riduzione della dose, riducendo preferibilmente prima la dose di amivantamab.
	Grado 4	• Deve essere avviata una terapia di supporto. • Sospendere Lazcluze e amivantamab. • Al recupero degli eventi avversi al Grado ≤ 1, ridurre la dose, riducendo preferibilmente prima la dose di amivantamab.
Stomatite	Grado 3-4	• Sospendere Lazcluze e amivantamab. • Al recupero degli eventi avversi al Grado ≤ 2, riprendere entrambi i medicinali alla stessa dose o prendere in considerazione una riduzione della dose, riducendo preferibilmente prima la dose di amivantamab.
Altre reazioni avverse	Grado 3-4	• Sospendere Lazcluze e amivantamab fino a quando la reazione avversa non migliori al Grado ≤ 1 o al basale. • Riprendere uno o entrambi i medicinali, riprendendo preferibilmente prima la terapia con Lazcluze a una dose ridotta, a meno che non si sospetti fortemente che la reazione avversa sia correlata a Lazcluze. • Considerare l'interruzione permanente sia di Lazcluze che di amivantamab se il recupero degli eventi avversi non avviene entro 4 settimane.

* Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di amivantamab per le informazioni posologiche raccomandate di amivantamab.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

In base alle analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. I dati in pazienti con compromissione renale severa sono limitati. La farmacocinetica di lazertinib in pazienti con malattia renale allo stadio terminale non è nota. È necessaria cautela nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. La farmacocinetica di lazertinib in pazienti con compromissione epatica severa non è nota. È necessaria cautela nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di lazertinib nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Modo di somministrazione

Lazcluze è per uso orale. Le compresse devono essere degluite intere, con o senza cibo. Le compresse non devono essere frantumate, divise o masticate.

In caso di vomito in qualsiasi momento dopo l'assunzione di Lazcluze, la dose successiva deve essere assunta il giorno dopo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Nei pazienti trattati con lazertinib e amivantamab sono state segnalate malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) o reazioni avverse simili a ILD (per es., polmonite), inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una storia clinica di ILD, ILD indotta da farmaci, polmonite da radiazioni che ha richiesto un trattamento con steroidi o qualsiasi evidenza di ILD clinicamente attiva, sono stati esclusi dallo studio clinico registrativo.

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi indicativi di ILD/polmonite (per es., dispnea, tosse, febbre). Se si sviluppano sintomi, il trattamento con Lazcluze deve essere interrotto in attesa della valutazione di tali sintomi. Si devono valutare le reazioni avverse sospette simili a ILD o ILD e, se necessario, si deve avviare un trattamento appropriato. Il trattamento con Lazcluze deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con ILD confermata o reazioni avverse simili a ILD (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici venosi (TEV)

In pazienti trattati con Lazcluze in associazione con amivantamab, sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi (TEV), tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), compresi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8). Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC) o di un'eparina a basso peso molecolare (LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

I segni e i sintomi degli eventi di TEV devono essere monitorati. I pazienti con eventi di TEV devono essere trattati con anticoagulanti come clinicamente indicato. Per gli eventi di TEV associati a instabilità clinica, il trattamento deve essere sospeso fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose.

In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, amivantamab deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con Lazcluze alla stessa dose (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee e ungueali

Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca si sono verificati in pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia combinata con Lazcluze. Si consiglia di indossare indumenti protettivi e utilizzare creme solari ad ampio spettro UVA/UVB. Si raccomanda un approccio profilattico per la prevenzione dell'eruzione cutanea. Questo include, all'avvio del trattamento, una terapia profilattica con un antibiotico orale (per es., doxiciclina o minociclina, 100 mg due volte al giorno) cominciando dal Giorno 1 per le prime 12 settimane di trattamento e, dopo il completamento della terapia antibiotica orale, una lozione antibiotica topica da applicare sul cuoio capelluto (per es., clindamicina 1%) per i successivi 9 mesi di trattamento. Si raccomanda l'uso di una crema idratante non comedogena (preferibilmente a base di ceramidi o altre formulazioni che forniscono un'idratazione duratura della pelle e non contengano agenti essiccanti) sul viso e su tutto il corpo (a eccezione del cuoio capelluto) e la soluzione di clorexidina per lavarsi mani e piedi a partire dal Giorno 1 continuando per l'intera durata del trattamento.

Si raccomanda che le prescrizioni per ulteriori antibiotici topici e/o orali e corticosteroidi topici siano disponibili al momento della somministrazione iniziale per ridurre al minimo qualsiasi ritardo nella gestione reattiva, qualora si sviluppasse l'eruzione cutanea nonostante il trattamento profilattico. Se si sviluppano reazioni cutanee o ungueali, devono essere somministrati la terapia di supporto, corticosteroidi topici e antibiotici topici e/o orali. Per eventi di Grado 3 o di Grado 2 scarsamente tollerati, devono essere somministrati anche antibiotici sistemici e steroidi orali e deve essere presa in considerazione una consulenza dermatologica. La dose di Lazcluze deve essere ridotta, sospesa o interrotta definitivamente in base alla severità (vedere paragrafo 4.2).

Patologie dell'occhio

Nei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab (vedere paragrafo 4.8) si sono osservate patologie dell'occhio, tra cui la cheratite. I pazienti che presentano un peggioramento dei sintomi oculari devono essere prontamente indirizzati a un oculista e devono interrompere l'uso di lenti a contatto fino alla valutazione dei sintomi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenti induttori del CYP3A4 possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di lazertinib. Lazertinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP3A4 e BCRP.

Agenti che possono alterare le concentrazioni plasmatiche di lazertinib

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di dosi multiple di rifampicina (un potente induttore del CYP3A4) ha ridotto la C_{max} di lazertinib del 72% e l'AUC dell'83% nei soggetti sani. La somministrazione

concomitante di Lazcluze con potenti induttori del CYP3A4 (per es., carbamazepina, fenitoina, rifampicina, ivermectina (erba di San Giovanni)) deve essere evitata. La somministrazione concomitante di Lazcluze con induttori moderati del CYP3A4 può anche ridurre le concentrazioni plasmatiche di lazertinib e, pertanto, gli induttori moderati del CYP3A4 (per es., bosentan, efavirenz, modafinil) devono essere usati con cautela.

Inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di dosi multiple di itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha aumentato la C_{max} di lazertinib di 1,19 volte e l'AUC di 1,46 volte nei soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale quando Lazcluze è somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4.

Agenti che riducono la secrezione degli acidi gastrici

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di lazertinib quando somministrato in concomitanza con agenti che riducono la secrezione degli acidi gastrici (inibitori di pompa protonica e antagonisti del recettore H₂). Non sono necessari aggiustamenti della dose quando Lazcluze è utilizzato con agenti che riducono la secrezione degli acidi gastrici.

Agenti che possono avere le loro concentrazioni plasmatiche alterate da Lazcluze

Substrati del CYP3A4

La somministrazione concomitante di dosi multiple di 160 mg di Lazcluze una volta al giorno ha aumentato la C_{max} di midazolam (substrato del CYP3A4) di 1,39 volte e l'AUC di 1,47 volte. I medicinali con indice terapeutico ristretto che sono substrati del CYP3A4 (per es. ciclosporina, everolimus, pimozide, chinidina, sirolimus, tacrolimus) devono essere usati con cautela, in quanto lazertinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Substrati di BCRP

La somministrazione concomitante di dosi multiple di 160 mg di Lazcluze una volta al giorno ha aumentato la C_{max} di rosuvastatina (substrato del BCRP) di 2,24 volte e l'AUC di 2,02 volte. I medicinali con indice terapeutico ristretto che sono substrati di BCRP (per es., sunitinib) devono essere usati con cautela, in quanto lazertinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Substrati del CYP1A2

L'induzione del CYP1A2 non può essere esclusa. Pertanto si raccomanda cautela quando co-somministrato con substrati del CYP1A2 (e.g., tizanidina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

Le donne in età fertile devono essere avvertite di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 3 settimane dopo il trattamento.

I pazienti di sesso maschile con compagne potenzialmente fertili devono essere informati di usare misure contraccettive efficaci (per es. preservativo) e di non donare o conservare il liquido seminale durante il trattamento e per 3 settimane dopo l'ultima dose di lazertinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lazertinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (sopravvivenza embrio-fetale e peso corporeo fetale ridotti) (vedere paragrafo 5.3). In base al suo meccanismo d'azione e ai dati sugli animali, lazertinib può causare danni fetali quando somministrato a una donna in gravidanza. Lazertinib non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio del trattamento della donna non sia considerato superiore ai potenziali rischi per il feto. Se la paziente rimane incinta mentre assume questo medicinale, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se lazertinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno o influiscano sulla produzione di latte. Poiché il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso, le pazienti di sesso femminile devono essere avvertite di non allattare al seno durante il trattamento e per 3 settimane dopo l'ultima dose di lazertinib.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di Lazcluze sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato che lazertinib ha effetti sugli organi riproduttivi nelle femmine (riduzione del numero di cicli estrali e di corpi lutei) e negli uomini (alterazioni degenerative nel testicolo) e può compromettere la fertilità femminile e maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lazcluze altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si raccomanda che i pazienti che manifestano sintomi correlati al trattamento (come l'affaticamento) che influenzano la loro capacità di concentrazione non guidino veicoli o usino macchinari fino alla risoluzione dell'effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi sono state eruzione cutanea (89%), tossicità ungueale (71%), reazione correlata all'infusione (amivantamab) (63%), ipoalbuminemia (amivantamab) (48%), epatotossicità (47%), edema (amivantamab) (47%), stomatite (43%), tromboembolia venosa (37%), parestesia (34%), stanchezza (32%), stipsi (29%), diarrea (29%), cute secca (26%), appetito ridotto (24%), prurito (24%), ipocalcemia (21%), altre patologie dell'occhio (21%) e nausea (21%).

Le reazioni avverse gravi più frequenti comprendevano tromboembolia venosa (11%), infezione polmonare (4,0%), eruzione cutanea (3,1%), malattia polmonare interstiziale/polmonite (2,9%), COVID-19 (2,4%), epatotossicità (2,4%), versamento pleurico (2,1%), reazione correlata all'infusione (amivantamab) (2,1%), insufficienza respiratoria (1,4%), stanchezza (1,2%), edema (amivantamab) (1,2%), ipoalbuminemia (amivantamab) (1,2%) e iponatremia (1,2%).

Le reazioni avverse più frequenti, che hanno portato all'interruzione di qualsiasi trattamento nei pazienti che ricevevano Lazcluze in associazione con amivantamab, sono state eruzione cutanea (6%), reazione correlata all'infusione (amivantamab) (4,5%), tossicità ungueale (3,6%), malattia polmonare interstiziale/polmonite (2,9%), tromboembolia venosa (2,9%), infezione polmonare (1,9%) ed edema (amivantamab) (1,7%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab.

I dati riflettono l'esposizione a lazertinib di 421 pazienti che hanno ricevuto lazertinib in associazione con amivantamab nello studio MARIPOSA. L'esposizione mediana a lazertinib è stata di 18,5 mesi (intervallo: da 0,2 a 31,4 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse in pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Categoria di frequenza	Qualsiasi grado (%)	Grado 3-4 (%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia ^{a,b}	Molto comune	48	5
Appetito ridotto		24	1,0
Ipocalcemia		21	2,1
Ipokaliemia		14	3,1
Ipomagnesiemia	Comune	5	0
Patologie del sistema nervoso			
Parestesia ^a	Molto comune	34	1,7
Capogiro ^a		13	0
Patologie dell'occhio			
Altre patologie dell'occhio ^a	Molto comune	21	0,5
Compromissione della visione ^a	Comune	4,5	0
Cheratite		2,6	0,5
Crescita delle ciglia ^a		1,9	0
Patologie vascolari			
Tromboembolia venosa ^a	Molto comune	37	11
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia polmonare interstiziale/polmonite ^a	Comune	3,1	1,2
Patologie gastrointestinali			
Stomatite ^a	Molto comune	43	2,4
Diarrea		29	2,1
Stipsi		29	0
Nausea		21	1,2
Vomito		12	0,5
Dolore addominale ^a		11	0
Emorroidi	Comune	10	0,2
Patologie epatobiliari			
Epatotossicità ^a	Molto comune	47	9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea ^a	Molto comune	89	27
Tossicità ungueale ^a		71	11
Cute secca ^a		26	1,0
Prurito		24	0,5
Eritrodisestesia palmo-plantare	Comune	6	0,2
Orticaria		1,2	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Spasmi muscolari	Molto comune	17	0,5
Mialgia		13	0,7

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Edema ^{a,b}	Molto comune	47	2,9	
Stanchezza ^a		32	3,8	
Piressia		12	0	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura				
Reazione correlata all'infusione ^b	Molto comune	63	6	

^a termini raggruppati

^b applicabile solo ad amivantamab.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tromboembolia venosa

Eventi tromboembolici venosi (TEV), tra cui trombosi venosa profonda (14,5%) ed embolia polmonare (EP) (17,3%), sono stati segnalati nel 37% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con eventi di Grado 3-4 osservati nell'11% e decessi osservati nello 0,5% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. Per informazioni sulla profilassi anticoagulante e sulla gestione degli eventi di TEV, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Nei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab, il tempo mediano alla prima insorgenza di un evento di TEV è stato di 84 giorni. Gli eventi di TEV hanno portato all'interruzione di qualsiasi trattamento nel 2,9% dei pazienti.

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Malattia polmonare interstiziale o reazioni avverse simili a ILD (per es., polmonite) sono state segnalate con l'uso di lazertinib in associazione con amivantamab come pure con altri inibitori dell'EGFR. L'ILD o la polmonite sono state segnalate nel 3,1% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab, compresi lo 0,2% di casi fatali. I pazienti con una storia clinica di ILD, ILD indotta da farmaci, polmonite da radiazioni che ha richiesto un trattamento con steroidi o qualsiasi evidenza di ILD clinicamente attiva sono stati esclusi dallo studio clinico (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni cutanee e ungueali

Si sono verificate eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme), prurito e secchezza cutanea. L'eruzione cutanea si è verificata nell'89% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con eventi di Grado 3 osservati nel 27% dei pazienti. L'eruzione cutanea che ha portato all'interruzione di qualsiasi trattamento si è verificata nel 6% dei pazienti. L'eruzione cutanea si è solitamente sviluppata entro le prime 4 settimane di terapia, con un tempo mediano all'insorgenza di 14 giorni. La tossicità ungueale si è verificata in pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte degli eventi era di Grado 1 o 2, con tossicità ungueale di Grado 3 osservata nell'11% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio di Fase 2 in pazienti trattati con Lazcluze in combinazione con amivantamab per valutare l'uso della terapia profilattica con un antibiotico orale, un antibiotico topico sul cuoio capelluto, un idratante sul viso e su tutto il corpo (ad eccezione del cuoio capelluto) e un antisettico su mani e piedi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). È stata dimostrata una riduzione dell'incidenza di eventi avversi dermatologici di Grado ≥ 2 durante le prime 12 settimane di trattamento, rispetto alla gestione dermatologica standard utilizzata nella pratica clinica (38,6% rispetto a 76,5%, $p < 0,0001$). Inoltre, si è osservata una riduzione degli eventi avversi di Grado ≥ 2 a carico del cuoio capelluto nelle prime 12 settimane di trattamento (8,6% rispetto a 29,4%) insieme a una minore incidenza di riduzioni della dose (7,1% rispetto a 19,1%), interruzioni (15,7% rispetto a 33,8%) ed interruzioni definitive del trattamento (1,4% rispetto a 4,4%) dovute a eventi avversi dermatologici.

Patologie dell'occhio

Nei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab si sono osservate patologie dell'occhio, tra cui la cheratite (2.6%). Altre reazioni avverse segnalate hanno incluso crescita delle ciglia, compromissione della visione e altre patologie dell'occhio. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2 (vedere paragrafo 4.4).

Epatotossicità

Le reazioni correlate all'epatotossicità si sono verificate nel 47% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2, con epatotossicità di Grado 3-4 verificatasi nel 9% dei pazienti. La maggior parte degli eventi era correlata all'aumento delle transaminasi sieriche (36% di alanina aminotransferasi aumentata e 29% di aspartato aminotransferasi aumentata). La maggior parte dei pazienti con aumenti delle transaminasi è stata in grado di continuare il trattamento dello studio senza modifiche, mentre un piccolo gruppo è stato gestito con un'interruzione o una riduzione della dose. Negli studi clinici non si sono verificati casi di insufficienza epatica o casi fatali di epatotossicità con lazertinib in associazione con amivantamab.

Sono stati identificati casi isolati di fosfatasi alcalina aumentata e elevati livelli di bilirubina prolungati nel tempo con lazertinib in monoterapia.

Parestesia

La parestesia si è verificata nel 34% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2, con parestesia di Grado 3 verificatasi nell'1,7% dei pazienti. Nella maggior parte dei pazienti la parestesia si è risolta con un'interruzione o una riduzione della dose.

Stomatite

La stomatite si è verificata nel 43% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2, con stomatite di Grado 3 verificatasi nel 2,4% dei pazienti.

Diarrea

La diarrea si è verificata nel 29% dei pazienti trattati con lazertinib in associazione con amivantamab. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2, con diarrea di Grado 3 verificatasi nel 2,1% dei pazienti.

Popolazioni speciali

Anziani

I dati clinici relativi a lazertinib nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1). I pazienti più anziani (≥ 65 anni di età) hanno segnalato più eventi avversi di Grado 3 o superiore, rispetto ai pazienti di età < 65 anni (81% rispetto a 70%). Il tasso di eventi avversi che hanno portato all'interruzione di qualsiasi trattamento, era più alto nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età < 65 anni (47% rispetto a 25%), mentre i tassi di interruzione del medicinale e riduzione della dose erano simili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico noto per il sovradosaggio di Lazcluze. In caso di sovradosaggio, interrompere Lazcluze e adottare misure di supporto generali. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici, inibitori delle proteinchinasi, codice ATC: L01EB09.

Meccanismo d'azione

Lazertinib è un inibitore irreversibile della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR. Inibisce selettivamente sia le mutazioni di EGFR primariamente attivanti (delezioni nell'esone 19 e mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21) sia la mutazione di resistenza T790M dell'EGFR, con una minore attività contro l'EGFR wild-type.

Effetti farmacodinamici

Sulla base delle analisi di esposizione-risposta per la sicurezza, parestesia e stomatite sembravano mostrare una tendenza all'aumento dell'incidenza con l'aumento dell'esposizione a lazertinib.

Elettrofisiologia cardiaca

Il potenziale di prolungamento dell'intervallo QTc di lazertinib è stato valutato mediante analisi di esposizione-risposta (E-R) condotta con i dati clinici di 243 pazienti con NSCLC che hanno ricevuto 20, 40, 80, 120, 160, 240 o 320 mg di lazertinib una volta al giorno in uno studio di fase 1/2. L'analisi di E-R non ha rivelato alcuna relazione clinicamente rilevante tra la concentrazione plasmatica di lazertinib e la variazione dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

MARIPOSA è uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Lazcluze in associazione con amivantamab rispetto a osimertinib in monoterapia nel trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR non idonei alla terapia curativa. I campioni dei pazienti dovevano presentare una delle due comuni mutazioni di EGFR (delezione nell'esone 19 o mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21), come identificato mediante analisi locali. I campioni di tessuto tumorale (94%) e/o plasma (6%) di tutti i pazienti sono stati esaminati localmente per determinare lo stato della delezione nell'esone 19 e/o la mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR utilizzando la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction* - PCR) nel 65% e il sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing* - NGS) nel 35% dei pazienti.

Un totale di 1074 pazienti è stato randomizzato (2:2:1) a ricevere Lazcluze in associazione con amivantamab, osimertinib in monoterapia o Lazcluze in monoterapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Lazcluze è stato somministrato a 240 mg per via orale una volta al giorno. Amivantamab è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 1 050 mg (per i pazienti < 80 kg) o 1 400 mg (per i pazienti ≥ 80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla settimana 5. Osimertinib è stato somministrato a una dose di 80 mg per via orale una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per tipo di mutazione EGFR (delezione nell'esone 19 o mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21), razza (asiatica o non asiatica) e anamnesi di metastasi cerebrali (sì o no).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 25-88) con il 45% dei pazienti ≥ 65 anni e l'11% ≥ 75 anni; il 62% era di sesso femminile e il 59% era asiatico e il 38% era bianco. Il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale era 0 (34%) o 1 (66%); il 69% non aveva mai fumato; il 41% presentava precedenti metastasi cerebrali; e il 90% presentava un tumore allo stadio IV alla diagnosi iniziale. Per quanto riguarda lo stato mutazionale dell'EGFR, il 60% era costituito da delezioni nell'esone 19 e il 40% era costituito da mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21.

Lazcluze in associazione con amivantamab ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival* - PFS) in base alla valutazione BICR.

L'analisi finale della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per Lazcluze in associazione con amivantamab rispetto a osimertinib (vedere Tabella 4 e Figura 2).

La Tabella 4, la Figura 1 e la Figura 2 riassumono i risultati di efficacia di Lazcluze in associazione con amivantamab.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Sopravvivenza libera da progressione (<i>progression-free survival</i> - PFS)^a		
Numero di eventi	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
Rapporto di rischio (IC al 95%); valore p	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Sopravvivenza globale (<i>overall survival</i> - OS)		
Numero di eventi	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS (42,9, NS)	36,7 (33,4, 41,0)
Rapporto di rischio (IC al 95%); valore p	0,75 (0,61, 0,92); p = 0,0048	
Tasso di risposta obiettiva (<i>objective response rate</i> - ORR)^{a,b}		
ORR % (IC al 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Durata della risposta (<i>duration of response</i> - DOR)^{a,b}		
Mediana, mesi (IC al 95%)	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*); IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile.

I risultati della PFS provengono dal cut-off dei dati dell'11 agosto 2023 con follow-up mediano di 22,0 mesi. I risultati di ORR e DOR provengono dal cut-off dei dati del 13 maggio 2024 con follow-up mediano di 31,3 mesi. I risultati di OS provengono dal cut-off dei dati del 04 dicembre 2024 con follow-up mediano di 37,8 mesi.

^a BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

^b In base ai soggetti rispondenti (responder) confermati.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati in base alla valutazione BICR

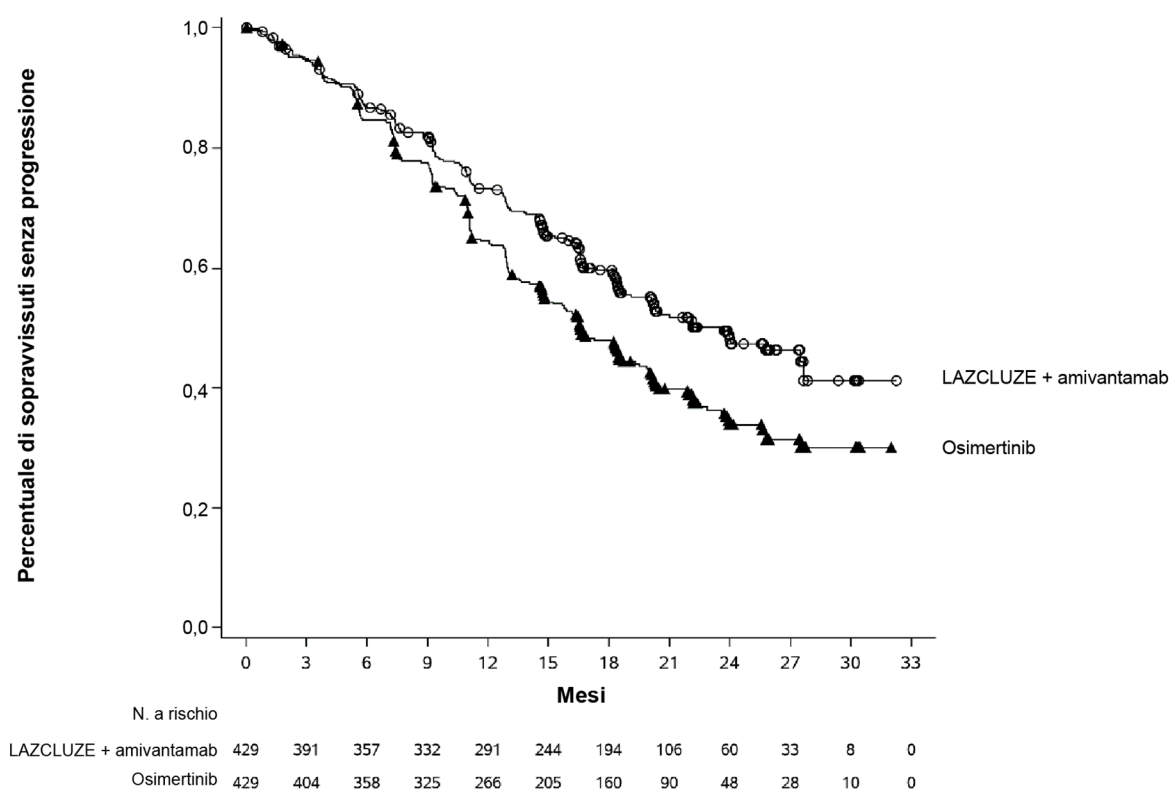
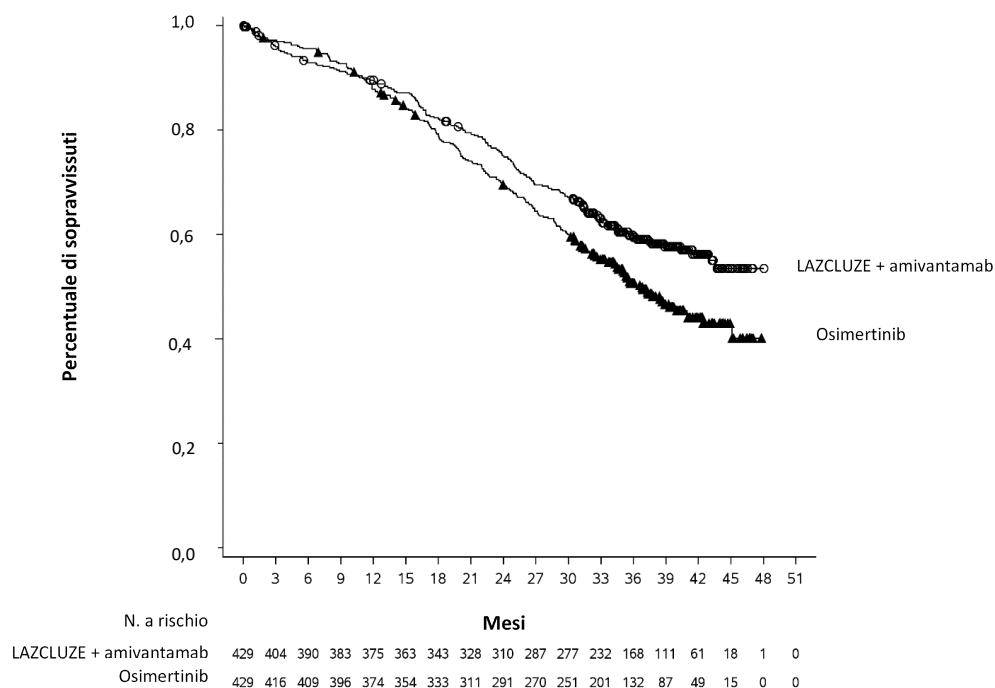


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati



L'ORR e la DOR intracranici valutati dal BICR erano endpoint prespecificati nello studio MARIPOSA. Nel sottogruppo di pazienti con lesioni intracraniche al basale, l'associazione di

Lazcluze e amivantamab ha dimostrato un ORR intracranico simile al controllo. Secondo il protocollo, tutti i pazienti nello studio MARIPOSA sono stati sottoposti a RM cerebrali seriali per valutare la risposta intracranica e la durata. I risultati sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5. ORR e DOR intracranici in base alla valutazione BICR in soggetti con lesioni intracraniche al basale

	Lazcluze + amivantamab (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
Valutazione della risposta tumorale intracranica		
ORR intracranico (CR+PR), % (IC al 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Risposta completa	64%	59%
DOR intracranica		
Mediana, mesi (IC al 95%)	35,0 (20,4, NS)	25,1 (22,1, 31,2)

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile

I risultati di ORR e DOR intracranici provengono dal cut-off dei dati del 04 dicembre 2024 con mediana del follow-up di 37,8 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lazcluze in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale singola e multipla una volta al giorno, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di lazertinib e l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica nel tempo sono aumentate in modo approssimativamente proporzionale nell'intervallo di dosaggio da 20 a 320 mg.

L'esposizione plasmatica allo stato stazionario è stata raggiunta entro il giorno 15 nella somministrazione una volta al giorno e, l'accumulo sistemico allo stato stazionario con una dose di 240 mg una volta al giorno è stato di 2 volte.

L'esposizione plasmatica a lazertinib in monoterapia o quando somministrato in associazione con amivantamab era paragonabile.

Assorbimento

Il tempo mediano per raggiungere la dose singola e la C_{max} allo stato stazionario era simile e variava da 2 a 4 ore.

Dopo la somministrazione di 240 mg di lazertinib con un pasto ad alto contenuto di grassi (800~1000 kcal, contenuto di grassi circa 50%), la C_{max} e l'AUC di lazertinib erano paragonabili a valori raggiunti a digiuno, suggerendo che lazertinib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Lazertinib era ampiamente distribuito, con un volume di distribuzione apparente medio (CV%) di 4264 (43,2%) L alla dose di 240 mg. Il legame medio con le proteine plasmatiche di lazertinib (CV%) è stato di circa il 99,2% (0,13%) negli esseri umani. Lazertinib ha mostrato un legame covalente con il sangue umano e le proteine plasmatiche in seguito alla somministrazione orale e durante le incubazioni *in vitro*.

Biotrasformazione

Lazertinib è metabolizzato principalmente dalla coniugazione del glutatione, sia enzimatico tramite glutatione-S-transferasi (GST) sia non enzimatico, nonché dal CYP3A4. I metaboliti più abbondanti sono i cataboliti del glutatione e sono considerati clinicamente inattivi. L'esposizione plasmatica di lazertinib è stata influenzata dal metabolismo mediato da GSTM1, con conseguente minore esposizione (differenza inferiore a 2 volte) nei pazienti GSTM1 non nulli. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base allo stato GSTM1.

Eliminazione

La clearance apparente media (CV%) e l'emivita terminale di lazertinib alla dose di 240 mg erano rispettivamente di 44,5 (29,5%) L/h e 64,7 (32,8%) ore.

Escrezione

Dopo una singola dose orale di lazertinib radiomarcato, circa l'86% della dose è stato recuperato nelle feci (< 5% come immodificato) e il 4% nelle urine (< 0,5% come immodificato).

Somministrazione concomitante con substrati di OCT1 e UGT1A1

La somministrazione concomitante di dosi multiple di Lazcluze non ha aumentato la C_{max} e l'AUC di metformina (substrato di OCT1). Lazcluze non inibisce OCT1.

In base a studi *in vitro*, Lazcluze può inibire UGT1A1. Tuttavia, a causa della mancanza di effetto sui livelli di bilirubina indiretta nello studio clinico, non si prevede alcuna interazione clinicamente rilevante con i substrati di UGT1A1.

Popolazioni speciali

Anziani

In base all'analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative basate sull'età nella farmacocinetica di lazertinib.

Compromissione renale

In base all'analisi di farmacocinetica di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 15 a 89 mL/min. I dati nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min) sono limitati (n=3), ma non vi sono evidenze che suggeriscano che in questi pazienti sia necessario un aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min).

Compromissione epatica

Sulla base dei risultati dello studio clinico di farmacologia, la compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica a dose singola di lazertinib. In base all'analisi di farmacocinetica di popolazione, non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq$ ULN e AST > ULN o ULN < bilirubina totale $\leq$ 1,5×ULN e qualsiasi AST) o moderata (1,5×ULN < bilirubina totale $\leq$ 3×ULN e qualsiasi AST). Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina totale > 3 × ULN e qualsiasi AST).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di lazertinib nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

Altre popolazioni

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di lazertinib in base a sesso, peso corporeo, razza, etnia, valutazioni di laboratorio al basale (clearance della creatinina, albumina, alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, aspartato aminotransferasi), performance dello status ECOG, tipo di mutazione EGFR, stadio della diagnosi iniziale di tumore, terapie precedenti, metastasi cerebrali e storia di tabagismo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali risultati osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute con lazertinib in ratti e cani comprendevano lieve atrofia epiteliale fino a erosioni degenerative, infiammazione, e necrosi con interessamento di occhio (atrofia corneale), pelle (capelli sottili e ruvidi, degenerazione dei follicoli piliferi, alopecia, ulcera), fegato (aumento degli enzimi epatici, ipertrofia e necrosi epatocellulare delle cellule di Kupffer), polmoni (infiltrato alveolare di macrofagi, infiammazione polmonare e iperplasia delle cellule alveolari di tipo II), rene (dilatazione tubulare, necrosi papillare, maggiore azoto ureico, creatinina (solo soggetti di sesso femminile), fosforo inorganico, e potassio), tratto gastro-enterico (atrofia epiteliale esofagea, appiattimento/fusione dei villi nel duodeno, e digiuno, feci liquide), sistema riproduttivo (degenerazione tubulare del testicolo, ipospermia, riduzione dei cicli estrali e dei corpi lutei, atrofia uterina e vaginale). Questi risultati sono stati osservati negli animali ad intervalli di esposizione di 0,9-3,4 volte rispetto alle esposizioni stimate nei pazienti ai quali è stata somministrata la dose raccomandata (240 mg) e le anomalie si sono completamente o parzialmente risolte durante le fasi di recupero. Il cuore era considerato un organo bersaglio solo nel cane e i risultati sono stati osservati a livelli di esposizione 7 volte superiori a quelli previsti alla dose raccomandata per l'uomo.

Cancerogenicità e Mutagenicità

Non è stata osservata alcuna evidenza di genotossicità per lazertinib nei test di mutagenicità batterica *in vitro*, aberrazione cromosomica *in vitro* e micronucleo *in vivo* nei ratti. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di lazertinib.

Tossicologia riproduttiva

Sulla base di studi condotti su animali, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con lazertinib. Le alterazioni degenerative erano presenti nei testicoli di ratti e cani con conseguente riduzione dello sperma luminale nei cani dopo l'esposizione a lazertinib per 1 mese a livelli di esposizione clinicamente rilevanti. È stato osservato un numero ridotto di corpi lutei nelle ovaie dei ratti esposti a lazertinib per ≥ 1 mese a livelli di esposizione clinicamente rilevanti. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce condotto su ratti maschi e femmine, lazertinib ha indotto una riduzione del numero di cicli di estro, un aumento della perdita post-impianto e una riduzione delle dimensioni degli esemplari vivi della cucciolata al livello di dosaggio o al di sotto di quello che ha approssimato l'esposizione clinica umana alla dose raccomandata di 240 mg.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità. Nei ratti, sono state osservate riduzioni del peso corporeo fetale in associazione a tossicità materna a un'esposizione materna di circa 4 volte superiore rispetto all'esposizione clinica umana a 240 mg. Nei conigli, è stata osservata un'augmentata incidenza di fusione ossea del cranio fetale (arco zigomatico fuso al processo mascellare) a esposizioni materne ben al di sotto dell'esposizione clinica umana a 240 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice colloidale idrofoba
Sodio croscarmellosso (E468)
Cellulosa microcristallina (E460 (i))
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film

Macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E1209)
Alcool polivinilico (E1203)
Glicerolo mono caprilocaprato tipo I (E471)
Biossido di titanio (E171)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film

Macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E1209)
Alcool polivinilico (E1203)
Glicerolo mono caprilocaprato tipo I (E471)
Biossido di titanio (E171)
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film

Confezione con blister

Film in PVC-PCTFE (polivinilcloruro-policlorotrifluoroetilene) e foglio di alluminio a pressione.

- Una scatola contiene 56 compresse rivestite con film (2 astucci contenenti 28 compresse ciascuno).

Flacone

Flacone bianco opaco in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 60 o 90 compresse. Ogni scatola contiene un flacone.

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film

Confezione con blister

Film in PVC-PCTFE (polivinilcloruro-policlorotrifluoroetilene) e foglio di alluminio a pressione.

- Una scatola contiene 14 compresse rivestite con film (1 astuccio contenente 14 compresse).
- Una scatola contiene 28 compresse rivestite con film (2 astucci contenenti 14 compresse ciascuno).

Flacone

Flacone bianco opaco in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene un flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER ASTUCCIO 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/24/1886/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO 80 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

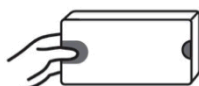
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

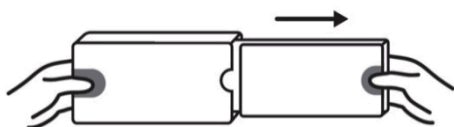
5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

(1) Premere e tenere premuto



(2) Estrarre



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1886/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ASTUCCIO INTERNO 80 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
lazertinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

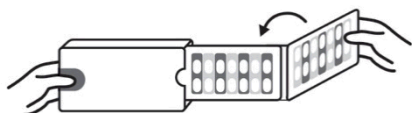
Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

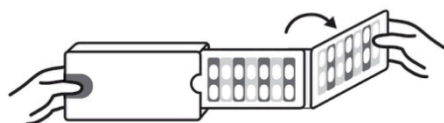
Lotto

5. ALTRO

Piegare per chiudere



Aprire



INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 80 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER ASTUCCIO 240 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 240 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1886/004 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/24/1886/005 (28 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO 240 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 240 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

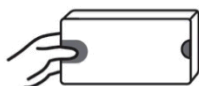
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film

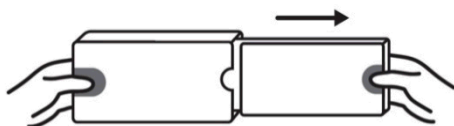
5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

(1) Premere e tenere premuto



(2) Estrarre



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1886/004 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/24/1886/005 (28 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ASTUCCIO INTERNO 240 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film
lazertinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

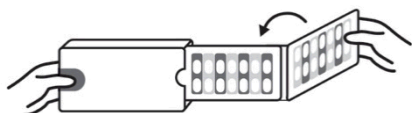
Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

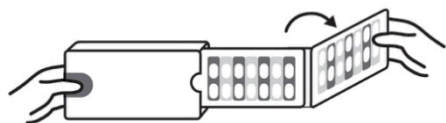
Lotto

5. ALTRO

Piegare per chiudere



Aprire



INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 240 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER FLACONE DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1886/002 (60 compresse rivestite con film)
EU/1/24/1886/003 (90 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ETICHETTA PER FLACONE DA 80 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse

90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Janssen-Cilag International NV

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/24/1886/002 (60 compresse rivestite con film)

EU/1/24/1886/003 (90 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER FLACONE DA 240 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 240 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Smaltire il medicinale non utilizzato secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/24/1886/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ETICHETTA PER FLACONE DA 240 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film
lazertinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 240 mg di lazertinib (come mesilato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le compresse intere.
Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1886/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lazcluze 80 mg compresse rivestite con film Lazcluze 240 mg compresse rivestite con film lazertinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lazcluze e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lazcluze
3. Come prendere Lazcluze
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lazcluze
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lazcluze e a cosa serve

Lazcluze è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo "lazertinib". Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "inibitori della protein-chinasi".

Lazcluze è utilizzato con "amivantamab", un altro medicinale antitumorale, per trattare gli adulti con un tipo di carcinoma polmonare chiamato "carcinoma polmonare non a piccole cellule". È utilizzato quando il tumore è in stadio avanzato (difficilmente curabile) e ha subito alcune variazioni (delezione nell'esone 19 o mutazione di sostituzione nell'esone 21) in un gene chiamato *EGFR*.

Per amivantamab è disponibile un foglio illustrativo separato per il paziente. Lo legga prima di iniziare il trattamento.

Il gene *EGFR* produce una proteina, EGFR, che è coinvolta nella crescita e nella sopravvivenza delle cellule. Le mutazioni (modifiche) nel gene *EGFR* modificano la forma di questa proteina, che può portare alla crescita e alla diffusione delle cellule tumorali nel corpo. Il principio attivo di Lazcluze, lazertinib, agisce bloccando la proteina difettosa e può contribuire a rallentare o arrestare la crescita del Suo carcinoma polmonare. Può anche contribuire a ridurre le dimensioni del tumore. Lazertinib ha come bersaglio le mutazioni nelle proteine EGFR che sono note per causare i tumori, mentre ha un effetto minore sulle proteine EGFR normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lazcluze

Non prenda Lazcluze

- se è allergico a lazertinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Lazcluze.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Lazcluze:

- se ha sofferto di infiammazione dei polmoni (una condizione chiamata “malattia polmonare interstiziale” o “polmonite”).

Informi immediatamente il Suo medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi (vedere “Effetti indesiderati gravi” nel paragrafo 4 per maggiori informazioni):

- Problemi alla pelle. Per ridurre il rischio e la gravità di problemi cutanei, indossi indumenti protettivi, applichi creme solari anti-UVA/UVB ad ampio spettro e, utilizzi regolarmente idratanti (preferibilmente a base di ceramidi o altre formulazioni che forniscono un'idratazione della pelle di lunga durata e senza componenti essiccanti) sul viso e su tutto il corpo (ad eccezione del cuoio capelluto) durante l'assunzione di questo medicinale. Dovrà evitare di esporsi al sole e continuare a farlo per 2 mesi dopo aver interrotto il trattamento. Il medico potrebbe raccomandare di iniziare la terapia con uno o più antibiotici e un antisettico per lavarsi le mani e i piedi per ridurre il rischio e la gravità dei problemi alla pelle e potrebbe trattarla con uno o più medicinali, o raccomandarle di fare una visita da uno specialista della pelle (dermatologo) se dovesse presentare reazioni cutanee durante il trattamento.
- Improvvisa difficoltà a respirare, tosse o febbre che possono indicare infiammazione dei polmoni. La patologia potrebbe essere potenzialmente letale, pertanto gli operatori sanitari la monitoreranno per la comparsa di potenziali sintomi.
- Quando usato con un altro medicinale chiamato amivantamab; possono verificarsi effetti indesiderati potenzialmente letali (dovuti a coaguli di sangue nelle vene). Il Suo medico Le darà medicinali aggiuntivi per aiutare a prevenire la formazione di coaguli di sangue nel corso del trattamento e la monitorerà per la comparsa di potenziali sintomi.
- Problemi agli occhi. In caso di problemi di vista o dolore oculare, contatti immediatamente il medico o l'infermiere. Se usa lenti a contatto e manifesta nuovi sintomi oculari, smetta di usare lenti a contatto e informi immediatamente il medico.

Bambini e adolescenti

Lazcluze non è stato studiato in bambini o adolescenti. Non somministri questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Lazcluze

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Lazcluze può influenzare il modo in cui agiscono alcuni medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influire sull'azione di Lazcluze.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Lazcluze:

- **Carbamazepina o fenitoina** (antiepilettici usati per trattare crisi convulsive o convulsioni)
- **Rifampicina** (usata per trattare la tubercolosi)
- **Iperico** (erba di San Giovanni) (un prodotto erboristico usato per trattare la depressione lieve e l'ansia)
- **Bosentan** (usato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare)
- **Efavirenz** (usato per il trattamento e la prevenzione dell'infezione da HIV-1)
- **Modafinil** (usato per i disturbi del sonno)

Lazcluze può influire sul modo con cui funzionano gli altri medicinali e/o aumentare il rischio di effetti collaterali di questi medicinali:

- **Tizanidina** (usato per rilassare i muscoli)
- **Ciclosporina o sirolimus o tacrolimus** (usati per ridurre l'azione del sistema immunitario)
- **Everolimus** (usato per trattare il carcinoma mammario avanzato positivo per il recettore ormonale, i tumori neuroendocrini di origine pancreatica, gastrointestinale o polmonare e il carcinoma a cellule renali)
- **Pimozide** (usato in pazienti con la sindrome di Tourette)

- **Chinidina** (usata per trattare la malaria)
- **Sunitinib** (usato per trattare il tumore stromale gastrointestinale, il carcinoma a cellule renali e i tumori neuroendocrini pancreatici).

Questo non è un elenco completo dei medicinali. Informi il Suo operatore sanitario di tutti i medicinali che sta prendendo. Il Suo medico Le parlerà del trattamento migliore per Lei.

Gravidanza

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza informi il medico prima che Le sia somministrato questo medicinale.
- È possibile che questo medicinale possa nuocere al nascituro. Se rimane incinta durante il trattamento, informi immediatamente il medico. Lei e il Suo medico deciderete se deve continuare a prendere Lazcluze.
- Se Lei può rimanere incinta, deve usare un metodo di controllo delle nascite efficace (contraccettivo) durante il trattamento e fino a 3 settimane dopo il trattamento.
- I pazienti di sesso maschile con una compagna che può rimanere incinta devono usare un metodo contraccettivo efficace, come un profilattico, e non devono donare sperma durante il trattamento con Lazcluze e per 3 settimane dopo aver completato il trattamento.

Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con Lazcluze e per 3 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Questo perché non è noto se vi sia un rischio per Suo/a figlio/a.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lazcluze altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se si sente stanco/a dopo aver assunto Lazcluze, non guidi né utilizzi macchinari.

Lazcluze contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Lazcluze

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Lazcluze assumere

- La dose raccomandata è 240 mg al giorno con amivantamab.
- Se manifesta alcuni effetti indesiderati, il medico potrebbe ridurre la dose a 160 mg o 80 mg al giorno.

Come prendere Lazcluze

- Lazcluze è assunto per via orale.
- Deglutire la compressa intera. Non frantumare, dividere o masticare la compressa.
- Questo medicinale può essere preso con o senza cibo.
- Non assuma una dose aggiuntiva se vomita dopo aver assunto Lazcluze. Attenda fino al momento della dose successiva.

Se prende più Lazcluze di quanto deve

Se assume più della dose normale, contatti il Suo medico. Lei potrebbe avere un rischio maggiore di manifestare effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Lazcluze

Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 12 ore

alla dose successiva, non prenda la dose saltata. Prenda la dose normale successiva all'orario programmato.

Se interrompe il trattamento con Lazcluze

Non smetta di prendere questo medicinale se non su indicazione del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in studi clinici con Lazcluze in associazione con amivantamab. Informi immediatamente il medico se nota i seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Problemi cutanei, come eruzione cutanea (inclusa l'acne), pelle secca, prurito, dolore e arrossamento. Informi il medico se i Suoi problemi cutanei peggiorano.
- Coaguli di sangue nelle vene, specialmente nei polmoni o nelle gambe. I sintomi possono includere dolore toracico acuto, respiro affannoso, respirazione accelerata, dolore alle gambe e gonfiore delle braccia o delle gambe.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Segni di infiammazione e cicatrizzazione nei polmoni, come difficoltà respiratorie improvvise, respiro affannoso, tosse o febbre. Ciò potrebbe portare a un danno permanente. Il Suo medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Lazcluze se Lei manifesta questo effetto indesiderato.
- Segni di infiammazione della cornea (parte anteriore dell'occhio), come arrossamento oculare, dolore oculare, problemi di vista o sensibilità alla luce.
- Problemi agli occhi, come problemi alla vista o crescita delle ciglia.

Informi immediatamente il medico se nota gli effetti indesiderati gravi elencati sopra.

Altri effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi altro effetto indesiderato, si rivolga al medico. Questi possono includere:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- problemi alle unghie
- segni di una reazione all'infusione di amivantamab
- basso livello della proteina "albumina" nel sangue
- tossicità al fegato
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo
- afte in bocca
- danno ai nervi che può causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita della sensazione di dolore
- sensazione di estrema stanchezza
- diarrea
- stipsi
- calo di appetito
- basso livello di calcio nel sangue
- sensazione di malessere
- spasmi muscolari
- basso livello di potassio nel sangue

- capogiri
- dolori muscolari
- vomito
- febbre
- mal di stomaco.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- emorroidi
- arrossamento, gonfiore, desquamazione o dolorabilità, soprattutto a livello delle mani o dei piedi
- basso livello di magnesio nel sangue
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lazcluze

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore (foglio di alluminio blister, astuccio interno, astuccio esterno, flacone e scatola) dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lazcluze

- Il principio attivo è lazertinib (come mesilato monoidrato). Ogni compressa rivestita con film da 80 mg contiene 80 mg di lazertinib. Ogni compressa rivestita con film da 240 mg contiene 240 mg di lazertinib.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: silice colloidale idrofoba, croscarmellosa sodica (E468), cellulosa microcristallina (E460 (i)), mannitolo (E421), e magnesio stearato (E572). Vedere paragrafo 2 "Lazcluze contiene sodio".
Film di rivestimento: macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E1209), alcool polivinilico (E1203), glicerolo monocaprilocaprato di tipo I (E471), biossido di titanio (E171) e talco (E553b). Ogni compressa da 80 mg contiene anche ossido di ferro giallo (E172). Ogni compressa da 240 mg contiene anche ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Lazcluze e contenuto della confezione

Lazcluze 80 mg è fornito come compresse rivestite con film ovali, di colore giallo, lunghe 14 mm, con impresso "LZ" su un lato e "80" sull'altro. Lazcluze 80 mg è disponibile in scatole da 56 compresse rivestite con film (due astucci di cartone da 28 compresse ciascuno) o in flaconi da 60 o 90 compresse.

Lazcluze 240 mg è fornito come compresse rivestite con film ovali, di colore viola-rossastro, lunghe 20 mm, con impresso “LZ” su un lato e “240” sull’altro. Lazcluze 240 mg è disponibile in scatole da 14 compresse rivestite con film (un astuccio di cartone da 14 compresse), confezioni da 28 compresse rivestite con film (due astucci di cartone da 14 compresse ciascuna) o flaconi da 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.