

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg lazertiniba (*lazertinibum*) (mesilāta monohidrāta formā).

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg lazertiniba (*lazertinibum*) (mesilāta monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, 14 mm gara ovāla tablete ar iespaidumu “LZ” vienā pusē un “80” - otrā pusē.

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

Sarkanīga purpurkrāsas, 20 mm gara ovāla tablete ar iespaidumu “LZ” vienā pusē un “240” - otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lazcluze kombinācijā ar amivantamabu ir indicēta pirmās līnijas terapijai pieaugušajiem, kam ir progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV) ar epidermas augšanas faktora receptoru (*EGFR*; *epidermal growth factor receptor*) 19. eksona delēcijas vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Lazcluze jāuzsāk ārstam ar pretvēža zāļu lietošanas pieredzi.

Pirms sākt ārstēšanu ar Lazcluze, izmantojot validētu testēšanas metodi, jānosaka, vai audzēja audu vai asiņu plazmas paraugos ir *EGFR* mutācijas. Ja plazmas paraugā mutācija nav atklāta, jātestē audzēja audi (ja ir pieejams pietiekams kvalitatīvu audu daudzums), jo plazmas testēšanas laikā var būt viltus negatīvi rezultāti.

Devas

Lazcluze ieteicamā deva ir 240 mg vienreiz dienā kombinācijā ar amivantamabu.

Kad abas zāles tiek lietotas vienā dienā, ieteicams Lazcluze lietot jebkurā laikā pirms amivantamaba lietošanas. Informāciju par ieteicamām amivantamaba devām skatīt amivantamaba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Venozas trombembolijas (VTE) notikumi, lietojot vienlaicīgi ar amivantamabu

Sākot terapiju pacientiem, kuri saņem Lazcluze kombinācijā ar amivantamabu, venozas trombembolijas (VTE) notikumu profilaksei jālieto antikoagulantu. Saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pacientiem profilaktiski jāsaņem tiešas iedarbības perorālie antikoagulantu [TPAK] vai mazmolekulārs heparīns [MMH]. K vitamīna antagonistu lietošana nav ieteicama.

Ādas un nagu reakcijas

Ādas un nagu reakciju riska un smaguma mazināšanai ir ieteicama profilaktiska ārstēšana ar iekšķīgi un lokāli lietojamiem antibiotiskiem līdzekļiem pacientiem, kuri saņem Lazcluze un amivantamaba kombināciju. Ir ieteicams arī uz sejas un visa ķermeņa (izņemot galvas ādu) lietot nekomedogēnu ādu mitrinošu līdzekli (priekšroka dodama līdzekļiem uz keramīdu bāzes vai citiem sastāviem, kas nodrošina ilgstošu ādas mitrināšanu un nesatur sausinošas vielas), kā arī roku un pēdu mazgāšanai lietot hlorheksidīna šķīdumu. Pacientiem jāiesaka kombinētās Lazcluze terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas izvairīties no saules staru iedarbības. Sīkāku informāciju par ādas un nagu reakciju profilaksi skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Izlaista deva

Ja ir izlaista plānotā Lazcluze deva, tā jāieņem 12 stundu laikā. Ja pēc parastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, aizmirsto devu **nedrīkst** lietot, un pacientam nākamā deva jāieņem parastajā plānotajā laikā.

Devas modificēšana

Ieteicamās devas samazināšana nevēlamo blakusparādību dēļ ir aprakstīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās Lazcluze devas samazināšana nevēlamo blakusparādību dēļ

Devas samazināšana	Ieteicamā deva
Sākusdeva	240 mg vienreiz dienā
Devas 1. samazināšana	160 mg vienreiz dienā
Devas 2. samazināšana	80 mg vienreiz dienā
Devas 3. samazināšana	Lazcluze lietošana jāpārtrauc

Devas modificēšana konkrētu nevēlamo blakusparādību dēļ ir aprakstīta 2. tabulā.

Informāciju par amivantamaba devas modificēšanu skatīt amivantamaba zāļu apraksta 4.2 apakšpunktā.

2. tabula. Ieteicamās Lazcluze un amivantamaba devas modificēšana nevēlamo blakusparādību dēļ*

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Devas modificēšana
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	Jebkura	- Ja ir aizdomas par IPS vai pneimonītu, Lazcluze un amivantamaba lietošana jāatliek. - Ja ir apstiprināta IPS vai pneimonīta diagnoze, Lazcluze un amivantamaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
Venozas trombembolijas (VTE) notikumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Notikumi ar klīniski nestabilu stāvokli, piemēram, elpošanas mazspēju vai sirdsdarbības traucējumiem	Kamēr pacients nav klīniski stabils, Lazcluze un amivantamaba lietošana jāatliek. Pēc tam abu zāļu lietošanu var atsākt ar tām pašām devām.
	VTE notikuma recidīvs, lai gan ir sasniegts terapeitisks antikoagulācijas līmenis	Amivantamaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Ārstēšanu ar Lazcluze var turpināt ar to pašu devu.
Ādas un nagu reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	1. pakāpe	- Atbalsta aprūpe jāuzsāk atbilstoši klīniskajām indikācijām. - Atkārtota izmeklēšana pēc divām nedēļām.
	2. pakāpe	- Atbalsta aprūpe jāuzsāk atbilstoši klīniskajām indikācijām. - Ja pēc divām nedēļām stāvoklis nav uzlabojies, jāsamazina amivantamaba deva un jāturpina Lazcluze lietošana. - Atkārtota izmeklēšana ik pēc divām nedēļām, un, ja stāvoklis nav uzlabojies, jālieto mazāka Lazcluze deva, kamēr izpaušme nav vājinājusies līdz ≤ 1. pakāpei (skatīt 1. tabulu).
	3. pakāpe	- Atbalsta aprūpe jāuzsāk atbilstoši klīniskajām indikācijām. - Jāatliek Lazcluze un amivantamaba lietošana. - Kad izpaušme ir vājinājusies līdz ≤ 2. pakāpei, jāturpina lietot tās pašas abu zāļu devas vai jāapsver devu samazināšana. Vēlams vispirms samazināt amivantamaba devu. - Ja stāvoklis divu nedēļu laikā neuzlabojas, pilnīgi jāpārtrauc gan Lazcluze, gan amivantamaba lietošana.

	4. pakāpe, tostarp smagas ādas reakcijas ar buloziem izsitumiem, pūšļiem vai ādas lobīšanos, tā ir toksiska epidermas nekrolīze	• Pilnīgi jāpārtrauc amivantamaba lietošana un jāatliek Lazcluze lietošana. • Jāatliek Lazcluze lietošana, līdz izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 2. pakāpei vai sākumstāvoklim. • Kad izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 2. pakāpei, jāturpina lietot tā pati Lazcluze deva.
Hepatotoksicitāte	3.–4. pakāpe	• Jāatliek Lazcluze un amivantamaba lietošana. • Kad izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, jāturpina lietot tās pašas abu zāļu devas vai jāapsver devu samazināšana. Vēlams vispirms samazināt amivantamaba devu.
Parestēzijas	3.–4. pakāpe	• Jāsāk atbalstoša aprūpe. • Jāatliek Lazcluze lietošana, līdz izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 1. vai sākotnējai pakāpei. Jāturpina tās pašas Lazcluze devas lietošana vai jāapsver devas samazināšana. • Ja izpausmes nav mazinājušās nav notikusi četru nedēļu laikā, jāapsver pilnīga Lazcluze lietošanas pārtraukšana.
Caureja	3. pakāpe	• Jāsāk atbalstoša aprūpe. • Jāatliek Lazcluze un amivantamaba lietošana. • Kad izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, jāturpina lietot tās pašas abu zāļu devas vai jāapsver devu samazināšana. Vēlams vispirms samazināt amivantamaba devu.
	4. pakāpe	• Jāsāk atbalstoša aprūpe. • Jāatliek Lazcluze un amivantamaba lietošana. • Kad izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, jāsamazina deva, un vēlams vispirms samazināt amivantamaba devu.
Stomatīts	3.–4. pakāpe	• Jāatliek Lazcluze un amivantamaba lietošana. • Kad izpausme ir vājinājusies līdz ≤ 2. pakāpei, jāturpina lietot tās pašas abu zāļu devas vai jāapsver devu samazināšana. Vēlams vispirms samazināt amivantamaba devu.

Citas nevēlamās blakusparādības	3.–4. pakāpe	• Lazcluze un amivantamaba lietošana jāatliek līdz brīdim, kad blakusparādība ir vājinājusies līdz $\leq$ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. • Jāatsāk vienu vai abu zāļu lietošana, vēlams vispirms atsākt Lazcluze lietošanu mazākā devā, ja vien nav stipru aizdomu, ka nevēlamo blakusparādību var būt izraisījusi Lazcluze lietošana. • Ja izpausmes nav mazinājušās četrus nedēļu laikā, jāapsver pilnīga gan Lazcluze, gan amivantamaba lietošanas pārtraukšana.
--	--------------	--

* Informāciju par ieteicamajām amivantamaba devām skatīt amivantamaba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijā novērotās farmakokinētikas (FK) analīzes rezultātiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti. Lazertiniba FK tādiem pacientiem, kuriem nieru slimība ir terminālā stadijā, nav zināma. Attiecībā uz pacientiem, kam nieru slimība ir terminālā stadijā, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Lazertiniba FK tādiem pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi, nav zināma. Pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, šīs zāles jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Lazertinibs nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā nesīksūnu plaušu vēža ārstēšanai.

Lietošanas veids

Lazcluze jālieto iekšķīgi. Šīs tabletes jānorij veselas un neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes nedrīkst sasmalcināt, sadalīt vai sakošļāt.

Ja pēc Lazcluze lietošanas jebkurā laikā ir bijusi vemšana, nākamā deva jāieņem nākamajā dienā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Ziņots, ka ar lazertinibu un amivantamabu ārstētiem pacientiem bijusi intersticiāla plaušu slimība (IPS) vai IPS līdzīgas blakusparādības (piemēram, pneimonīts), ietverot nāves gadījumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). No pivotālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē bija IPS, zāļu izraisīta IPS, staru terapijas izraisīts pneimonīts, kas bijis jāārstē ar steroīdiem, vai jebkas, kas liecina par klīniski aktīvu IPS.

Pacienti jānovēro attiecībā uz simptomiem, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, aizdusu, klepu, drudzi). Ja ir radušies šādi simptomi, ārstēšana ar Lazcluze jāpārtrauc, kamēr nav noskaidrots to iemesls. Ja ir aizdomas par IPS vai IPS līdzīgām blakusparādībām, tās jāizvērtē, un pēc nepieciešamības jāsāk piemērota ārstēšana. Pacientiem, kam ir apstiprināta IPS vai IPS līdzīgas blakusparādības, Lazcluze lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Venozas trombembolijas (VTE) notikumi

Lazcluze un amivantamaba kombināciju saņemušiem pacientiem ziņots par venozas trombembolijas (VTE), tostarp dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE), notikumiem, ieskaitot letālus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pacientiem profilaktiski jāsaņem tiešas iedarbības perorālo antikoagulantu (TPAK) vai mazmolekulāra heparīna (MMH) devas. K vitamīna antagonistu lietošana nav ieteicama.

Nepieciešama novērošana attiecībā uz VTE notikumu pazīmēm un simptomiem. Pacienti, kam bijuši VTE notikumi, atbilstoši klīniskajām indikācijām jāārstē ar antikoagulantiem. Ja VTE notikumi saistīti ar klīniski nestabilu stāvokli, ārstēšana ar šīm zālēm jāatliek, kamēr pacients nav klīniski stabils. Pēc tam abu zāļu lietošanu var atsākt ar to pašu devu.

Ja notikums atkārtojas, lai gan lietoti piemēroti antikoagulantu, amivantamaba lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu ar Lazcluze var turpināt ar to pašu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas un nagu reakcijas

Ar lazertinibu un amivantamabu ārstētiem pacientiem novēroti izsitumi (ieskaitot aknei līdzīgu dermatītu), nieze un sausa āda (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka kombinētās Lazcluze terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas ierobežot saules staru iedarbību. Ieteicams valkāt aizsargājošu apģērbu un izmantot plaša spektra UVA/UVB saules aizsarglīdzekļus. Ieteicama profilaktiska terapija izsitumu novēršanai. Tas ietver profilaktisko ārstēšanu ar perorāliem antibiotiskiem līdzekļiem terapijas uzsākšanas laikā (piemēram, doksiciklīnu vai minociklīnu 100 mg divreiz dienā), kas jāsāk 1. dienā pirmās 12 ārstēšanas nedēļas, un pēc tam, kad ir pabeigta ārstēšana ar perorāliem antibiotiskiem līdzekļiem, nākamajos deviņos terapijas mēnešos lokāli galvas ādai jālieto antibiotisks losjons (piemēram, 1 % klindamicīns). Sākot no 1. dienas, visā ārstēšanas laikā ieteicams uz sejas un visa ķermeņa (izņemot galvas ādu) lietot nekomedogēnu ādu mitrinošu līdzekli (priekšroka dodama līdzekļiem uz keramīdu bāzes vai citiem sastāviem, kas nodrošina ilgstošu ādas mitrināšanu un nesatur sausinošas vielas), kā arī roku un pēdu mazgāšanai lietot hlorheksidīna šķīdumu.

Ieteicams, lai šo zāļu lietošanas sākumā būtu pieejamas izrakstītas receptes lokāli un/vai perorāli lietojamiem antibiotiskiem līdzekļiem un lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, lai līdz minimumam samazinātu jebkādu kavēšanos, novēršot reakciju, kad, neraugoties uz profilaksi, ir radušies izsitumi. Ja rodas ādas vai nagu reakcijas, jāizmanto atbalstoša aprūpe, jāpāraksta lokāli lietojami kortikosteroīdi un lokāli un/vai perorāli lietojami antibiotiski līdzekļi. Ja ir 3. smaguma pakāpes vai grūti panesami 2. smaguma pakāpes notikumi, jālieto arī sistēmiskie antibiotiskie līdzekļi un perorālie steroīdi, turklāt jāapsver nepieciešamība konsultēties ar dermatologu. Pamatojoties uz smaguma pakāpi, Lazcluze deva ir jāsamazina, lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Acu bojājumi

Ar lazertinību un amivantamabu ārstētajiem pacientiem ir bijuši acu bojājumi, tai skaitā keratīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem pastiprinās ar acīm saistītie simptomi, nekavējoties jānosūta pie oftalmologa, un, kamēr nav izvērtēti simptomi, jāpārtrauc kontaktlēcu izmantošana.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošana var pazemināt lazertiniba koncentrāciju plazmā. Lazertiniba lietošana var paaugstināt CYP3A4 un BCRP substrātu koncentrāciju plazmā.

Zāles, kuru lietošana var mainīt lazertiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A4 induktori

Spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna vairāku devu vienlaicīga lietošana veseliem brīvprātīgiem ir par 72 % pazeminājusi lazertiniba C_{max} un par 83 % samazinājusi tā AUC. Jāizvairās vienlaicīgi ar Lazcluze lietot spēcīgus CYP3A4 induktorus (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu vai divšķautņu asinszāli saturošus līdzekļus). Arī Lazcluze un vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana var pazemināt lazertiniba koncentrāciju plazmā, tādēļ vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, bosentāns, efavirenz vai modafinils) jālieto piesardzīgi.

CYP3A4 inhibitori

Spēcīgā CYP3A4 inhibitora itrakonazola vairāku devu vienlaicīga lietošana veseliem brīvprātīgiem ir 1,19 reizes paaugstinājusi lazertiniba C_{max} un 1,46 reizes palielinājusi tā AUC. Kad Lazcluze lieto kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, tā sākotnējā deva nav jāpielāgo.

Zāles, kas kuņģī samazina skābes daudzumu

Pēc vienlaicīgas tādu zāļu, kas kuņģī samazina skābes daudzumu (protonu sūkņa inhibitoru un H₂-receptoru antagonistu), lietošanas klīniski nozīmīgas lazertiniba farmakokinētikas atšķirības nav novērotas. Kad Lazcluze tiek lietots vienlaicīgi ar zālēm, kas kuņģī samazina skābes daudzumu, tā deva nav jāpielāgo.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt Lazcluze lietošana

CYP3A4 substrāti

Vairāku Lazcluze 160 mg devu lietošana vienreiz dienā vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu midazolāmu 1,39 reizes paaugstinājusi midazolāma C_{max} un 1,47 reizes palielinājusi tā AUC. Zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras ir CYP3A4 substrāti, piemēram, ciklosporīns, everolīms, pimozijs, hinidīns, sirolīms un takrolīms, jālieto piesardzīgi, jo lazertiniba lietošana var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

BCRP substrāti

Vairāku Lazcluze 160 mg devu lietošana vienreiz dienā vienlaicīgi ar BCRP substrātu rosuvastatīnu ir 2,24 reizes paaugstinājusi rosuvastatīna C_{max} un 2,02 reizes palielinājusi tā AUC. Zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kuras ir BCRP substrāti, piemēram, sunitinibs, jālieto piesardzīgi, jo lazertiniba lietošana var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

CYP1A2 substrāti

Nevar izslēgt CYP1A2 indukciju. Tādēļ, lietojot kopā ar CYP1A2 substrātiem (piemēram, tizanidīnu), ieteicams ievērot piesardzību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka ārstēšanas laikā un līdz trim nedēļām pēc tās pabeigšanas izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu, jāiesaka izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, piemēram, prezervatīvus, kā arī nebūt par spermas donoriem un nenodot spermu uzglabāšanai ārstēšanas laikā un līdz trim nedēļām pēc pēdējās lazertiniba devas lietošanas.

Grūtniecība

Dati par lazertiniba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti (mazāka embriju un augļu izdzīvošana un augļu ķermeņa masa; skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz darbības mehānismu un par dzīvniekiem iegūtajiem datiem, tad, ja lazertinibu ir lietojušas grūtnieces, ir iespējams kaitējums auglim. Grūtniecības laikā lazertiniba lietošana nav atļauta, ja vien netiek uzskatīts, ka ārstēšanas radītais ieguvums sievietei atsver iespējamo risku auglim. Ja pacientei šo zāļu lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lazertinibs vai tā metabolīti izdalās mātes pienā vai ietekmē piena veidošanos. Tā kā nav iespējams izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti, sievietēm jāiesaka ārstēšanas laikā un trīs nedēļas pēc pēdējās lazertiniba devas lietošanas nebarot ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Lazcluze ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka lazertinibs ietekmē mātišu reproduktīvos orgānus (samazina estrālo (*oestrus*) ciklu un dzelteno ķermenīšu skaitu) un tēviņu reproduktīvos orgānus (izraisa deģeneratīvas sēklinieku pārmaiņas), tādēļ tas var mazināt mātišu un tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lazcluze maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, piemēram, nespēks, kas ietekmē viņu koncentrēšanās un reaģēšanas spēju, viņiem ir ieteicams nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar iekārtām, kamēr ietekme nav pārgājusi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (89 %), toksiska ietekme uz nāgēm (71 %), ar infūziju saistīta reakcija amivantamaba dēļ (63 %), hipoalbuminēmija amivantamaba dēļ (48 %), hepatotoksicitāte (47 %), tūska amivantamaba dēļ (47 %), stomatīts (43 %), venoza trombembolija (37 %), parestēzija (34 %), nogurums (32 %), aizcietējums (29 %), caureja (29 %), sausa āda (26 %), samazināta ēstgriba (24 %), nieze (24 %), hipokalcēmija (21 %), citi acu bojājumi (21 %) un slikta dūša (21 %).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija venoza trombembolija (11 %), pneimonija (4,0 %), izsitumi (3,1 %), intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts (2,9 %), COVID-19 (2,4 %), hepatotoksicitāte (2,4 %), pleiras izsvīdums (2,1 %), ar infūziju saistīta reakcija amivantamaba dēļ (2,1 %), elpošanas mazspēja (1,4 %), nespēks (1,2 %), tūska amivantamaba dēļ (1,2 %), hipoalbuminēmija amivantamaba dēļ (1,2 %) un hiponatriēmija (1,2 %).

Lazcluze un amivantamaba kombināciju saņemušajiem pacientiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc kādu zāļu lietošana, bija izsitumi (6 %), ar infūziju saistīta reakcija amivantamaba dēļ (4,5 %), toksiska ietekme uz nagiem (3,6 %), intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts (2,9 %), venoza trombembolija (2,9 %), pneimonija (1,9 %) un tūska amivantamaba dēļ (1,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lazertinibu un amivantamabu saņemušajiem pacientiem radušās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 3. tabulā.

Dati attiecas uz lazertiniba iedarbību 421 pacientam, kas pētījumā MARIPOSA saņēma lazertinibu un amivantamabu. Lazertiniba iedarbības ilguma mediāna bija 18,5 mēneši (diapazons: 0,2–31,4 mēneši).

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības sarakstā turpmāk sakārtotas pēc biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Lazertinibu un amivantamabu saņemušajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija Blakusparādība	Biežuma kategorija	Jebkura pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Hipoalbuminēmija ^{a, b}	Ļoti bieži	48	5
Samazināta ēstgriba		24	1,0
Hipokalcēmija		21	2,1
Hipokaliēmija		14	3,1
Hipomagnēmija	Bieži	5	0
Nervu sistēmas traucējumi			
Parestēzija ^a	Ļoti bieži	34	1,7
Reibonis ^a		13	0
Acu bojājumi			
Citi acu bojājumi ^a	Ļoti bieži	21	0,5
Redzes traucējumi ^a	Bieži	4,5	0
Keratīts		2,6	0,5
Skropstu augšana ^a		1,9	0
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Venoza trombembolija ^a	Ļoti bieži	37	11
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts ^a	Bieži	3,1	1,2
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Stomatīts ^a	Ļoti bieži	43	2,4
Caureja		29	2,1
Aizcietējums		29	0
Slikta dūša		21	1,2
Vemšana		12	0,5
Sāpes vēderā ^a		11	0
Hemoroīdi	Bieži	10	0,2

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Hepatotoksicitāte ^a	Ļoti bieži	47	9
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi ^a	Ļoti bieži	89	27
Toksiska ietekme uz nagiem ^a		71	11
Sausa āda ^a		26	1,0
Nieze		24	0,5
Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Bieži	6	0,2
Nātrene		1,2	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Muskuļu spazmas	Ļoti bieži	17	0,5
Mialģija		13	0,7
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Tūska ^{a, b}		47	2,9
Nogurums ^a	Ļoti bieži	32	3,8
Drudzis		12	0
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Ar infūziju saistīta reakcija ^b	Ļoti bieži	63	6

^a Terminu grupa.

^b Attiecas tikai uz amivantamabu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Venoza trombembolija

Ziņots par venozas trombembolijas (VTE) notikumiem 37 % lazertinību un amivantamabu saņēmušo pacientu, tostarp dziļo vēnu trombozi (14,5 %) un plaušu emboliju (PE) (17,3 %). Lielākā daļa gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes. 3.–4. smaguma pakāpes notikumi bija 11 % lazertinību un amivantamabu saņēmušo pacientu, bet nāve iestājās 0,5 % lazertinību un amivantamabu saņēmušo pacientu. Informāciju par profilaktiski lietojamiem antikoagulantiem un ārstēšanu VTE gadījumā skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Lazertinību un amivantamabu saņēmušiem pacientiem laika mediāna līdz pirmajam VTE notikumam bija 84 dienas. VTE notikumu dēļ kādu zāļu lietošana bija jāpārtrauc 2,9 % pacientiem.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Pēc lazertinība un amivantamaba vai citu EGFR inhibitoru lietošanas ziņots par intersticiālu plaušu slimību vai IPS līdzīgām blakusparādībām (piemēram, pneimonītu). Ziņots, ka IPS vai pneimonīts ir bijis 3,1 % ar lazertinību un amivantamabu ārstēto pacientu, tostarp 0,2 % letālu gadījumu. No klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kam anamnēzē bija IPS, zāļu lietošanas izraisīta IPS, apstārošanas izraisīts pneimonīts, kas bijis jāārstē ar steroīdiem, vai jebkas, kas liecina par klīniski aktīvu IPS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas un nagu reakcijas

Novēroti izsitumi (arī aknei līdzīgs dermatīts), nieze un sausa āda. Izsitumi radās 89 % ar lazertinību un amivantamabu ārstēto pacientu. Vairums gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, bet 27 % gadījumu bija 3. smaguma pakāpes. Izsitumi, kuru dēļ bija jāpārtrauc kādu zāļu lietošana, radās 6 % pacientu. Izsitumi parasti radās pirmo četru ārstēšanas nedēļu laikā, un laika mediāna līdz to rašanās brīdim bija 14 dienas. Ar lazertinību un amivantamabu ārstētajiem pacientiem ir bijusi toksiska ietekme uz nagiem. Vairums gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, tomēr 11 % pacientu toksiskā ietekme uz nagiem bija 3. pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika veikts 2. fāzes pētījums pacientiem, kuri tika ārstēti ar Lazcluze un amivantamaba kombināciju, un pētījuma nolūks bija novērtēt profilaktisku terapiju, kurai tiek izmantoti iekšķīgi lietojami

antibiotiski līdzekļi, uz galvas ādas lokāli lietojami antibiotiski līdzekļi, uz sejas un visa ķermeņa (izņemot galvas ādu) lietojams mitrinošs līdzeklis un uz rokām un pēdām lietojams antiseptisks līdzeklis (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novērota ≥ 2 . pakāpes dermatoloģisko nevēlamo blakusparādību biežuma samazināšanās salīdzinājumā ar klīniskajā praksē izmantoto dermatoloģisko standartterapiju (38,6% salīdzinājumā ar 76,5%, $p < 0,0001$). Turklāt pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā samazinājās tādu ≥ 2 . pakāpes nevēlamo blakusparādību biežums, kuras skārušas galvas ādu (8,6% salīdzinājumā ar 29,4%), kopā ar retāku devas samazināšanas gadījumu sastopamību (7,1% salīdzinājumā ar 19,1%), zāļu lietošanas īslaicīgas pārtraukšanas gadījumiem (15,7% salīdzinājumā ar 33,8%) un zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumiem (1,4% salīdzinājumā ar 4,4%) dermatoloģisko nevēlamo blakusparādību dēļ.

Acu bojājumi

Ar lazertinību un amivantamabu ārstētiem pacientiem radās acu bojājumi, tai skaitā keratīts (2,6 %). Ir ziņots arī par citām nevēlamām blakusparādībām – skropstu augšanu, redzes traucējumiem un citām acu patoloģijām. Lielākā daļa gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

47 % ar lazertinību un amivantamabu ārstēto pacientu radās ar hepatotoksicitāti saistītas reakcijas. Vairums gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes, bet 9 % pacientu bija 3.–4. smaguma pakāpes hepatotoksicitāte. Lielākā daļa gadījumu bija saistīti ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā (36 % pacientu bija paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, un 29 % bija paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis). Lielāko daļu pacientu, kuriem bija paaugstināts transamināžu līmenis, bija iespējams turpināt ārstēt ar pētāmajām zālēm, nemainot to devu, tomēr nedomājot pacientiem hepatotoksicitāte tika kontrolēta, uz laiku pārtraucot lietot zāles vai samazinot to devas. Lazertinība un amivantamaba kombinācijas lietošanas klīnisko pētījumu laikā aknu mazspējas vai letālas hepatotoksicitātes gadījumi nav bijuši.

Lazertinība monoterapijas lietošanas laikā tika ziņots par atsevišķiem sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās un ilgstoši paaugstināta bilirubīna līmeņa gadījumiem.

Parestēzija

Parestēzijas radās 34 % ar lazertinību un amivantamabu ārstēto pacientu. Vairums gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes, bet 1,7 % pacientu bija 3. smaguma pakāpes parestēzija. Vairumam pacientu pēc zāļu lietošanas īslaicīgas pārtraukšanas vai devas samazināšanas parestēzijas izzuda.

Stomatīts

Stomatīts radās 43 % ar lazertinību un amivantamabu ārstēto pacientu. Vairums gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes, bet 2,4 % pacientu bija 3. smaguma pakāpes stomatīts.

Caureja

Caureja radās 29 % ar lazertinību un amivantamabu ārstēto pacientu. Vairums gadījumu bija 1.–2. smaguma pakāpes, bet 2,1 % pacientu bija 3. smaguma pakāpes caureja.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskie dati par lazertinība lietošanu 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņots, ka salīdzinājumā ar < 65 gadus veciem pacientiem gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem biežāk ir bijušas 3. vai augstākas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības (81 % salīdzinājumā ar 70 %). Lai gan zāļu lietošanas īslaicīgas pārtraukšanas un devu samazināšanas sastopamība ir bijusi līdzīga, tādu nevēlamo blakusparādību sastopamība, kuru

dēļ bijusi jāpārtrauc kādu zāļu lietošana, starp ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir bijusi lielāka nekā starp < 65 gadus veciem pacientiem (47 % salīdzinājumā ar 25 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks pret Lazcluze pārdozēšanu izmantojams antidots nav zināms. Ja Lazcluze ir pārdozēts, jāpārtrauc tā lietošana un jāsāk vispārīgi atbalstoši pasākumi. Pacienti rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz nevēlamo blakusparādību pazīmēm vai simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EB09.

Darbības mehānisms

Lazertinibs ir neatgriezeniskas darbības EGFR tirozīnkināzes inhibitors (TKI). Tas selektīvi inhibē gan primārās aktivizējošās EGFR mutācijas (19. eksona delēcijas un 21. eksona L858R substitūcijas mutācijas), gan EGFR T790M rezistences mutāciju, un vienlaicīgi tas ir mazāk aktīvs pret dabiskā tipa EGFR.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pamatojoties uz iedarbības intensitātes-atbildes reakcijas analīzes rezultātiem saistībā ar drošumu, parestēzijas un stomatīta sastopamībai ir nosliece palielināties, palielinoties lazertiniba iedarbības intensitātei.

Sirds elektrofizioloģija

Lazertiniba spēja pagarināt QTc intervālu ir vērtēta pēc iedarbības intensitātes-atbildes reakcijas (*exposure-response*, E-R) analīzes rezultātiem, kas iegūti par 243 1./2. fāzes pētījuma laikā vienreiz dienā 20, 40, 80, 120, 160, 240 vai 320 mg lazertiniba devas saņēmušiem NSŠPV slimniekiem. E-R analīzes laikā nav atklāta nekāda klīniski nozīmīga saistība starp lazertiniba koncentrāciju plazmā un QTc intervāla pārmaiņām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

MARIPOSA bija randomizēts nemaskēts, ar aktīvām zālēm kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, kura laikā tika vērtēta Lazcluze un amivantamaba kombinācijas efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar osimertiniba monoterapijas efektivitāti un drošumu pirmās līnijas terapijai pacientiem, kam bija lokāli progresējošs vai metastātisks NSŠPV ar EGFR mutācijām, pret kuru nepalīdz izārstējoša terapija. Pacientu izlasēs bija jābūt vietējā laboratorijā notikušas testēšanas laikā atklātai vienai no divām parastajām EGFR mutācijām (19. eksona delēcijai vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijai). Visu pacientu audzēju audu (94%) un/vai plazmas (6%) paraugi vietējā laboratorijā tika testēti, lai noteiktu EGFR 19. eksona delēcijas un/vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijas statusu, 65 % pacientu testēšanai izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju un 35 % pacientu testēšanai izmantojot nākamās paaudzes sekvencēšanas metodi.

Kopumā 1074 pacienti attiecībā 2:2:1 tika randomizēti kombinētas Lazcluze un amivantamaba terapijas, osimertiniba monoterapijas vai Lazcluze monoterapijas saņemšanai līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. 240 mg Lazcluze lietoja perorāli vienreiz dienā. Četras nedēļas pēc kārtas vienreiz nedēļā 1050 mg amivantamaba intravenozi ievadīja pētāmām personām ar ķermeņa masu < 80 kg vai 1400 mg pētāmām personām ar ķermeņa masu ≥ 80 kg, un pēc tam, sākot no 5. nedēļas, amivantamabu ievadīja ik pēc divām nedēļām. 80 mg osimertiniba lietoja perorāli vienreiz dienā. Randomizēšana tika stratificēta pēc EGFR mutācijas tipa (19. eksona delēcijas vai 21. eksona L858R substitūcijas mutācijas), rases (aziāti vai neaziāti) un smadzeņu metastāzēm anamnēzē (ir vai nav).

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums dažādās terapijas grupās bija līdzsvaroti. Pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: 25–88), 45 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 11 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 62 % pacientu bija sievietes, 59 % pacientu bija aziāti, un 38 % pacientu bija baltādaini. Dalībnieku vispārējā stāvokļa sākotnējais novērtējums pēc Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) klasifikācijas bija 0 (34 % pacientu) vai 1 (66 % pacientu), 69 % pacientu nekad nebija smēķējuši, 41 % pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs, un 90 % pacientu pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā vēzis bija 4. stadijā. Vērtējot pēc EGFR mutācijas statusa, 60 % pacientu bija 19. eksona delēcijas, un 40 % pacientu bija 21. eksona L858R substitūcijas mutācijas.

Saskaņā ar BICR novērtējumu tika novērots, ka Lazcluze un amivantamaba kombinācijas lietošana statistiski nozīmīgi uzlaboja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS).

OS galīgā analīze liecina, ka salīdzinājumā ar osimertiniba lietošanu pēc Lazcluze un amivantamaba kombinācijas lietošanas statistiski nozīmīgi pagarinās OS (skatīt 4. tabulu un 2. attēlu).

Lazcluze un amivantamaba kombinācijas efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā un 1. un 2. attēlā.

4. tabula. Pētījumā MARIPOSA iegūtie efektivitātes rezultāti

	Lazcluze un amivantamaba kombinācija (n = 429)	Osimertinibs (n = 429)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ^a		
Notikumu skaits	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediāna, mēneši (95% TI)	23,7 (19,1–27,7)	16,6 (14,8–18,5)
RA (95 % TI); p vērtība ^b	0,70 (0,58–0,85); p = 0,0002	
Kopējā dzīvildze (OS)		
Notikumu skaits	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediāna, mēneši (95% TI)	NA (42,9–NA)	36,7 (33,4–41,0)
RA (95 % TI); p vērtība	0,75 (0,61–0,92); p = 0,048	
Objektīvas atbildes reakcijas sastopamība (ORR) ^{a, b}		
ORR % (95 % TI)	80 % (76–84 %)	77 % (72–81 %)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR) ^{a, b}		
Mediāna, mēneši (95 % TI)	25,8 (20,3–33,9)	18,1 (14,8–20,1)

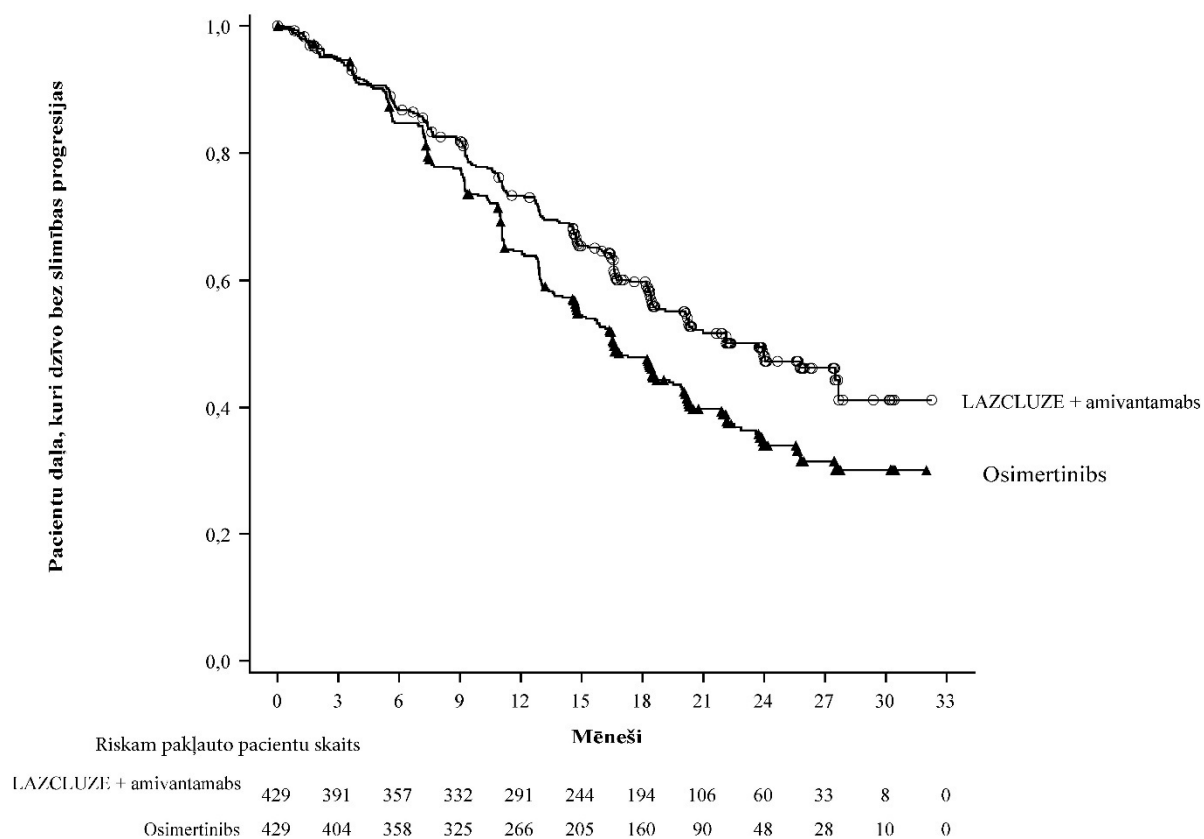
BICR – maskēti neatkarīgi centrālā novērtējuma rezultāti; TI – ticamības intervāls; NA – nav aprēķināms.

PFS raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2023. gada 11. augustā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 22,0 mēnešiem. ORR un DOR raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2024. gada 13. maijā apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 31,3 mēneši. OS raksturojušie rezultāti saskaņā ar 2024. gada 4. decembrī apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 37,8 mēnešiem.

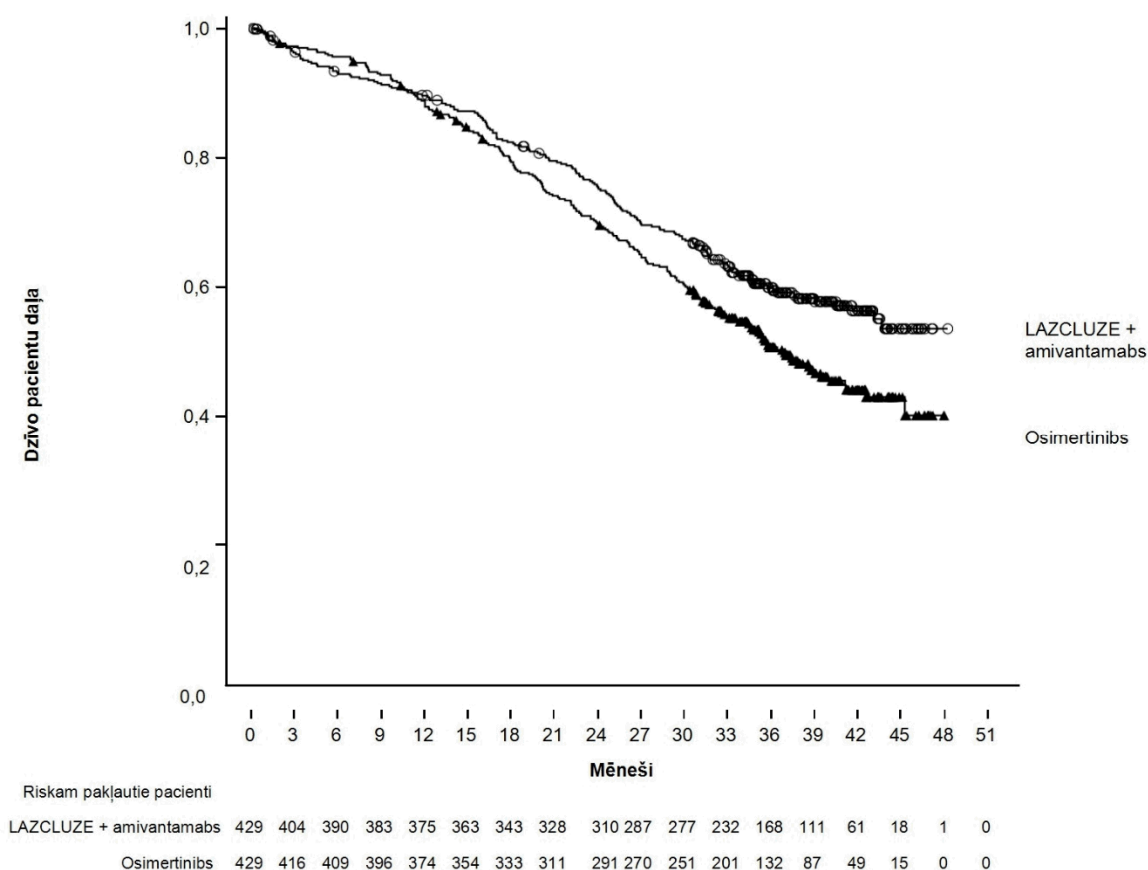
^a BICR saskaņā ar RECIST 1.1. versiju.

^b Pamatojoties uz rezultātiem par apstiprinātajiem reaģējušajiem pacientiem.

1. attēls. Iepriekš neārstētu NSSPV pacientu PFS Kaplana-Meijera līkne atkarībā no BICR novērtējuma



2. attēls. Iepriekš neārstētu NSSPV pacientu OS Kaplana-Meijera līkne



Pētījumā MARIPOSA sākotnēji definētie mērķa kritēriji bija intrakraniālo bojājumu ORR un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu. Pacientu apakšgrupās, kuriem pētījuma sākumā bija intrakraniāli bojājumi, Lazcluze un amivantamaba kombinācijas lietošanas intrakraniālo bojājumu ORR bija līdzīga tai, ko izraisīja kontroles zāles. Saskaņā ar protokolu pētījumā MARIPOSA visi pacienti tika pakļauti smadzeņu sērijveida MRA intrakraniālo bojājumu atbildes reakcijas un tās ilguma vērtēšanai. Rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Intrakraniālo bojājumu ORR un DOR saskaņā ar BICR pētāmajām personām ar intrakraniāliem bojājumiem pētījuma sākumā		
	Lazcluze + amivantamabs (n = 180)	Osimertinibs (n = 186)
Intrakraniālo audzēju atbildes reakcijas novērtējums		
Intrakraniālo bojājumu ORR (CR + PR), % (95 % TI)	78 % (71–84 %)	77 % (71–83 %)
Pilnīga atbildes reakcija	64 %	59 %
Intrakraniālo bojājumu DOR		
Mediāna, mēneši (95% TI)	35,0 (20,4–NA)	25,1 (22,1–31,2)

TI – ticamības intervāls, NA – nav aprēķināms.

Intrakraniālo bojājumu ORR un DOR rezultāti saskaņā ar 2024. gada 4. decembrī apkopotajiem datiem pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 37,8 mēneši.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Lazcluze pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nesīkšūnu plaušu vēža gadījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas devas un atkārtotas perorālas lietošanas vienreiz dienā 20–320 mg devu diapazonā lazertiniba maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) un laukums zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) palielinās aptuveni proporcionāli devas lielumam.

Iedarbības līdzsvara stāvoklis plazmā pēc lietošanas vienreiz dienā bija sasniegts līdz 15. dienai, un līdzsvara stāvoklī pēc 240 mg devu lietošanas vienreiz dienā tika novērota divkārtīga uzkrāšanās organismā.

Pēc lazertiniba lietošanas vai nu kombinācijā ar amivantamabu, vai monoterapijā lazertiniba iedarbība plazmā bija līdzīga.

Uzsūkšanās

Laika mediāna līdz $C_{\max}$ sasniegšanai pēc vienreizējas devas lietošanas un līdzsvara stāvoklī bija līdzīga – 2 līdz 4 stundu diapazonā.

Pēc 240 mg lazertiniba devu lietošanas kopā ar treknu ēdienu (800~1000 kkal un taukvielu saturu aptuveni 50 %) lazertiniba $C_{\max}$ un AUC bija līdzīgs tam, kas novērots pēc lietošanas tukšā dūšā. Tas liecina, ka lazertinibu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Lazertinibs plaši izkliedējas, un vidējais (CV%) šķietamais izklijes tilpums pēc 240 mg devas lietošanas ir 4264 (43,2 %) l. Cilvēka organismā ar plazmas proteīniem saistās vidēji (CV%) 99,2 % (0,13 %) lazertiniba. Ir novērots, ka pēc perorālas lietošanas un pēc inkubācijas *in vitro* lazertinibs kovalenti saistās ar cilvēka asiņu un plazmas proteīniem.

Metabolisms

Lazertinibs galvenokārt metabolizējas, konjugējoties ar glutationu – vai nu enzimātiski ar glutaciona S-transferāzes (GST) starpniecību, vai neenzimātiski, kā arī ar CYP3A4 starpniecību. Visvairāk rodas tādi metabolīti kā glutaciona katabolīti, kas tiek uzskatīti par klīniski neaktīviem. Lazertiniba iedarbību plazmā ietekmē GSTM1 pastarpināts metabolisms, kas pacientiem, kuru organismā ir GSTM1 (*Non-null GSTM1*), vājina lazertiniba iedarbību (atšķirība ir vairāk nekā divkārtīga). Pamatojoties uz GSTM1 statusu, deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Lazertiniba vidējais (CV%) šķietamais klīrensa ātrums un terminālā eliminācijas pusperioda ilgums pēc 240 mg devu lietošanas bija attiecīgi 44,5 (29,5 %) l/h un 64,7 (32,8 %) stundas.

Ekskrēcija

Pēc vienas perorālas ar radioaktivitāti iezīmētas lazertiniba devas ieņemšanas aptuveni 86 % devas izdalījās ar izkārnījumiem (< 5 % neizmainītā formā), un 4 % devas izdalījās ar urīnu (< 0,5 % neizmainītā formā).

Lietošana vienlaicīgi ar OCT un UGT1A1 substrātiem

Vienlaicīga atkārtotu Lazcluze devu lietošana nav palielinājusi OCT1 substrāta metformīna $C_{\max}$ un AUC. Lazcluze neinhibē OCT1.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, Lazcluze var inhibēt UGT1A1, tomēr, tā kā klīniskā pētījumā ietekme uz netiešā bilirubīna līmeni nav novērota, klīniski nozīmīga mijiedarbība ar UGT1A1 substrātiem nav paredzama.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas FK analīzes rezultātiem, klīniski nozīmīgas ar vecumu saistītas lazertiniba farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzes rezultātiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (aGFĀ) 15–89 ml/min deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15–29 ml/min) ir ierobežoti (n = 3), tomēr nav datu, kas liecina par nepieciešamību šādiem pacientiem pielāgot devu. Dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (aGFĀ < 15 ml/min) nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz klīniska farmakoloģijas pētījuma rezultātiem, vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz vienreizējas lazertiniba devas FK. Pamatojoties uz populācijas FK analīzes rezultātiem, pacientiem ar viegliem (kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ NAR un AsAT līmenis $>$ NAR vai NAR $<$ kopējā bilirubīna līmenis $\leq 1,5 \times$ NAR un jebkāds paaugstināts AsAT līmenis) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($1,5 \times$ NAR $<$ kopējā bilirubīna līmenis $\leq 3 \times$ NAR un jebkāds paaugstināts AsAT līmenis) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis $> 3 \times$ NAR un jebkāds paaugstināts AsAT līmenis), nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Lazertiniba farmakokinētika pediatriskiem pacientiem nav pētīta.

Citas populācijas

No dzimuma, ķermeņa masas, rases, tautības, sākotnējo laboratorisko izmeklējumu (kreatinīna klīrensa, albumīnu līmeņa, alanīna aminotransferāzes līmeņa, sārmainās fosfatāzes līmeņa vai aspartāta aminotransferāzes līmeņa noteikšanas) rezultātiem, vispārējā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG klasifikācijas, EGFR mutācijas tipa, vēža stadijas pirmreizējās diagnozes noteikšanas laikā, iepriekš saņemtās terapijas, metastāzēm smadzenēs vai smēķēšanas anamnēzes atkarīgas klīniski nozīmīgas lazertiniba FK atšķirības nav novērotas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenais, kas novērots atkārtotu lazertiniba devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, ir viegla epitēlija atrofija līdz deģeneratīvām erozijām, iekaisums un nekroze, kas skar acis (radzenes atrofija), ādu (plāns un raupjš kažoks, matu folikulu deģenerācija, alopēcija, čūlas), aknas (paaugstināts aknu enzīmu līmenis, Kupfera šūnu hipertrofija un aknu šūnu nekroze), plaušas (makrofāgu infiltrēšanās alveolās, plaušu iekaisums un alveolu 2. tipa šūnu hiperplāzija), nieres (caurulišu paplašināšanās, papilu nekroze, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis (tikai mātītēm) un paaugstināts neorganiskā fosfora un kālija līmenis), KZT (barības vada epitēlija atrofija, divpadsmitpirkstu zarnas un tukšās zarnas epitēlija skropstiņu notrulināšanās un/vai saplūšana, šķidri izkārnījumi) un reprodukcijas sistēmu (sēklinieku caurulišu deģenerācija, hipospermija, estrālo ciklu saīsināšanās un dzelteno ķermenīšu skaita samazināšanās, dzemdes un maksts atrofija). Minētās izpausmes dzīvniekiem ir novērotas, kad zāļu iedarbības intensitāte bija 0,9–3,4 x lielāka par paredzamo iedarbības intensitāti pacientiem pēc ieteicamo (240 mg) devu lietošanas, un atlabšanas fāzēs šīs izpausmes pilnīgi vai daļēji izzuda. Ir pieņemts, ka sirds ir mērķorgāns tikai

suņiem, un ietekme uz to ir novērota tad, kad iedarbības intensitāte ir bijusi septiņas reizes lielāka par iedarbības intensitāti, kas cilvēkam paredzama pēc ieteiktās devas lietošanas.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

In vitro baktēriju mutagenitātes un hromosomu aberācijas testos un *in vivo* kodoliņu testos ar žurkām dati par lazertiniba genotoksicitāti nav iegūti. Ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem lazertiniba kancerogenitātes vērtēšanai nav notikuši.

Toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju

Pamatojoties uz pētījumu rezultātiem ar dzīvniekiem, ārstēšana ar lazertinibu var mazināt tēviņu un mātīšu fertilitāti. Žurkām un suņiem pēc vienu mēnesi ilgas lazertiniba iedarbības, kad tās intensitāte bija klīniski nozīmīga, ir novērotas deģeneratīvas sēklinieku pārmaiņas, kas izraisīja spermatozoīdu skaita samazināšanos lūmenā. Žurku olnīcās pēc ≥ 1 mēnesi ilgas lazertiniba iedarbības, kad tās intensitāte bija klīniski nozīmīga, tika novērots samazināts dzelteno ķermenīšu skaits. Fertilitātes un embriju agrīnās attīstības pētījumā ar žurku tēviņiem un mātītēm lazertiniba, kad tā klīniskās iedarbības intensitāte bija aptuveni tāda pati vai vājāka nekā pēc cilvēkiem ieteicamo devu (240 mg) lietošanas, iedarbība izraisīja estrālo ciklu skaita samazināšanos, palielināja pēcimplantācijas zaudējumu sastopamību un samazināja dzīvo metienu skaitu.

Pētījumos ar žurkām un trušiem ir novērota toksiska ietekme uz embrija un augļa attīstību. Žurkām tad, kad lazertiniba iedarbības intensitāte mātes organismā bija aptuveni četras reizes lielāka par klīniskās iedarbības intensitāti cilvēka organismā pēc 240 mg devu lietošanas, ir novērota ar toksicitāti mātes organismam saistīta augļu ķermeņa masas samazināšanās. Trušiem tad, kad lazertiniba iedarbības intensitāte mātes organismā bija būtiski mazāka par klīniskās iedarbības intensitāti cilvēka organismā pēc 240 mg devu lietošanas, ir novērota lielāka augļu galvaskausu kaulu (zigomātiskās velves un viršokļa izauguma) saplūšanas sastopamība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Mikrokristāliskā celuloze (E460 (i))
Mannīts (E421)
Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes

Makrogola poli(vinilspirta) piepotēts kopolimērs (E1209)
Polivinilspirts (E1203)
Glicerīna monokaprīlkaprāts, I tips (E471)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

Makrogola poli(vinilspirta) piepotēts kopolimērs (E1209)
Polivinilspirts (E1203)

Glicerīna monokaprīlkaprāts, I tips (E471)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes

Blisteriepakoju

Polivinilhlorīda-polihlortrifluoretilēna (PVH-PHTFE) plēve un alumīnija folija, caur kuru var izspiest tabletes.

- Vienā kartona kastītē ir 56 apvalkotās tabletes (divi futrāļi, pa 28 tabletēm katrs).

Pudele

Balta necaurspīdīga augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, pudelē ir 60 vai 90 tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

Blisteriepakoju

Polivinilhlorīda-polihlortrifluoretilēna (PVH-PHTFE) plēve un alumīnija folija, caur kuru var izspiest tabletes.

- Vienā kartona kastītē ir 14 apvalkotās tabletes (viens futrālis ar 14 tabletēm).
- Vienā kartona kastītē ir 28 apvalkotās tabletes (divi futrāļi, pa 14 tabletēm katrs).

Pudele

Balta necaurspīdīga augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, pudelē ir 30 apvalkotās tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**80 MG TABLEŠU FUTRĀĻA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.
Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājat.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīciniet saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lazcluze 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

80 MG TABLEŠU ĀRĒJAIS FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

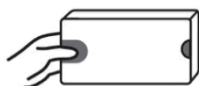
Iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tabletes veselas.

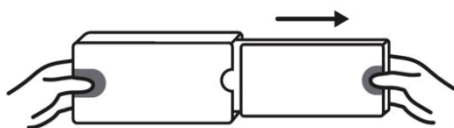
Tableti nesasmalciniet, nesadāliet un nesakošļājiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

(1) Piespiest un turēt



(2) Izvilkt



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles iznīciniet saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lazcluze 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
80 MG TABLEŠU IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

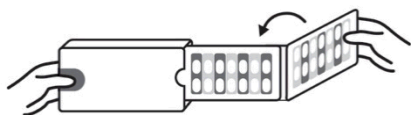
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

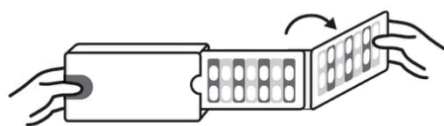
Lot

5. CITA

Pārlocīt, lai aizvērtu.



Atlocīt, lai atvērtu.



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
80 MG TABLEŠU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

240 MG TABLEŠU FUTRĀĻA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tabletes veselas.

Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīciniet saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/004 (14 apvalkotās tabletes)
EU/1/24/1886/005 (28 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lazcluze 240 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

240 MG TABLEŠU ĀRĒJAIS FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

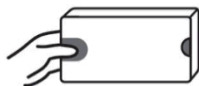
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

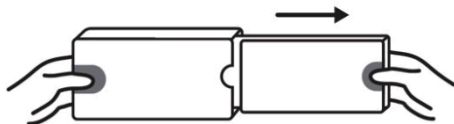
Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.
Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļāji.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

(1) Piespiest un turēt



(2) Izvilkt



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles iznīciniet saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/004 (14 apvalkotās tabletes)

EU/1/24/1886/005 (28 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lazcluze 240 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
240 MG TABLEŠU IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

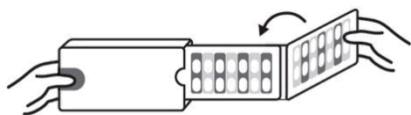
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

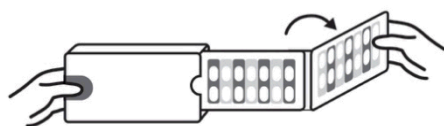
Lot

5. CITA

Pārlocīt, lai aizvērtu.



Atlocīt, lai atvērtu.



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

240 MG TABLEŠU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**80 MG TABLEŠU PUDELES KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tabletes veselas.

Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīciniet saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/002 (60 apvalkotās tabletes)
EU/1/24/1886/003 (90 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lazcluze 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

80 MG TABLEŠU PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 80 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 tabletes

90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.
Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen-Cilag International NV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/002 (60 apvalkotās tabletes)

EU/1/24/1886/003 (90 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**240 MG TABLEŠU PUDELES KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes
lazertinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norijiet tabletes veselas.
Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīciniet saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1886/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lazcluze 240 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

240 MG TABLEŠU PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 240 mg lazertiniba (mesilāta monohidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tabletes veselas.

Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājiet.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen-Cilag International NV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/24/1886/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lazcluze 80 mg apvalkotās tabletes

Lazcluze 240 mg apvalkotās tabletes

lazertinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Lazcluze un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lazcluze lietošanas
3. Kā lietot Lazcluze
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lazcluze
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lazcluze un kādam nolūkam to lieto

Lazcluze ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu lazertinibu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteīnkināzes inhibitoriem.

Lazcluze kopā ar vēl vienām pretvēža zālēm amivantamabu lieto tādu pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir plaušu vēzis, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi. Šīs zāles lieto, kad vēzis ir progresējošs (un maz ticams, ka tiks izārstēts) un ir notikušas noteiktas pārmaiņas gēnā, kas tiek saukts par *EGFR* (19. eksona delēcijas vai 21. eksona substitūcijas mutācija).

Ir pieejama atsevišķa amivantamaba lietošanas instrukcija pacientiem. Pirms sākt šo zāļu lietošanu, tā rūpīgi jāizlasa.

EGFR gēns palīdz veidoties ar šūnu augšanu un dzīvotspēju saistītam proteīnam EGFR. *EGFR* gēna mutācijas (pārmaiņas) izraisa šī proteīna formas izmaiņas, kā rezultātā vēža šūnas var augt un izplatīties organismā. Lazcluze aktīvās vielas lazertiniba iedarbība bloķē bojāto proteīnu un var palīdzēt palēnināt vai apturēt plaušu vēža augšanu, kā arī palīdzēt samazināt audzēju. Lazertinibs ietekmē *EGFR* proteīnu mutācijas, par kurām zināms, ka tās izraisa vēzi, vienlaicīgi vājāk ietekmējot normālos *EGFR* proteīnus.

2. Kas Jums jāzina pirms Lazcluze lietošanas

Nelietojiet Lazcluze:

- ja Jums ir alerģija pret lazertinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, pirms Lazcluze lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lazcluze lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijis plaušu iekaisums (stāvoklis, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību vai pneimonītu).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kaut kas no tālākminētā (skatīt 4. punkta apakšpunktu “Nopietnās blakusparādības”):

- ādas reakcijas. Lai mazinātu ādas reakciju risku un smagumu, šo zāļu lietošanas laikā valkājiet aizsargājošu apģērbu, uzklājiet plaša spektra UVA/UVB saules aizsargkrēmu un šo zāļu lietošanas laikā uz sejas un visa ķermeņa (izņemot galvas ādu) regulāri lietojiet mitrinošus līdzekļus (priekšroka dodama līdzekļiem uz keramīdu bāzes vai citiem sastāviem, kas nodrošina ilgstošu ādas mitrināšanu un nesatur sausinošas vielas). Jums būs jāsargās no saules stariem un jāturpina to darīt arī divus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja ārstēšanas laikā Jums radīsies ādas reakcijas, ārsts Jums var ieteikt sākt lietot antibiotisku(-s) līdzekli(-ļus) un antiseptisku līdzekli roku un pēdu mazgāšanai, lai mazinātu ādas bojājumu risku un smagumu, un var Jūs ārstēt ar zālēm vai nosūtīt pie ādas slimību speciālista (dermatologa);
- pēkšņi elpošanas traucējumi, klepus vai drudzis, kas var liecināt par plaušu iekaisumu. Šāds stāvoklis var apdraudēt dzīvību, tādēļ veselības aprūpes speciālisti Jūs uzraudzīs attiecībā uz iespējamiem simptomiem;
- kad šīs zāles tiek lietotas kopā ar citām zālēm, ko sauc par amivantamabu, ir iespējamās dzīvībai bīstamas blakusparādības, ko izraisa asiņu trombu rašanās vēnās. Ārsts Jums parakstīs arī citas zāles, lai ārstēšanas laikā palīdzētu nepieļaut asiņu trombu rašanos, un viņš Jūs uzraudzīs attiecībā uz iespējamiem simptomiem;
- acu patoloģijas. Ja Jums ir redzes traucējumi vai acu sāpes, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu. Ja valkājat kontaktlēcas un Jums rodas kādi jauni ar acīm saistīti simptomi, nekavējoties pārtrauciet kontaktlēcu valkāšanu un sazinieties ar savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Lazcluze lietošana bērniem vai pusaudžiem nav pētīta. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Lazcluze

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo Lazcluze var ietekmēt dažu zāļu darbību, un arī dažas citas zāles var ietekmēt Lazcluze darbību.

Tālākminētās zāles var vājināt Lazcluze darbību:

- **karbamazepīns vai fenitoīns** (pretepilepsijas zāles krampju vai to lēkmju novēršanai),
- **rifampicīns** (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
- **asinszāli saturoši līdzekļi** (augu izcelsmes līdzekļi, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai),
- **bosentāns** (lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai),
- **efavirenzs** (lieto HIV-1 infekcijas ārstēšanai vai profilaksei),
- **modafinils** (lieto miega traucējumu gadījumā).

Lazcluze var ietekmēt citu zāļu darbību un/vai palielināt risku, ka radīsies šo zāļu blakusparādības:

- **tizanidīns** (lieto muskuļu atslābināšanai),
- **ciklosporīns, sirolīms vai takrolīms** (lieto imūnsistēmas nomākšanai),
- **everolīms** (lieto attiecībā uz hormonu receptoriem pozitīva progresējoša krūts vēža, neiroendokrīnu aizkuņģa dziedzera, kuņģa un zarnu trakta vai plaušu audzēju un nieru šūnu karcinomas ārstēšanai),
- **pimozīds** (lieto pacientiem ar Tureta sindromu),
- **hinidīns** (lieto malārijas ārstēšanai),
- **sunitinibs** (lieto kuņģa un zarnu trakta stromas audzēja, nieru šūnu karcinomas un neiroendokrīnu aizkuņģa dziedzera audzēju ārstēšanai).

Šis zāļu saraksts nav pilnīgs. Informējiet savu veselības aprūpes speciālistu par visām zālēm, kuras lietojat. Ārsts Jūs konsultēs par Jums visvairāk piemēroto ārstēšanas veidu.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nepiedzimušajam bērnam. Ja ārstēšanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties informējiet par to ārstu. Jums kopā ar ārstu jālemj, vai turpināsīt Lazcluze lietošanu.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un līdz trim nedēļām pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva pretapaugļošanās (kontracepcijas) metode.
- Vīriešiem, kuru dzimumpartneri var iestāties grūtniecība, ārstējoties ar Lazcluze, un trīs nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, piemēram, prezervatīvi, un viņi šajā laikā nedrīkst būt spermas donori.

Barošana ar krūti

Ārstējoties ar Lazcluze un trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nebarojiet ar krūti, jo nav zināms, vai Jūsu bērns ir pakļauts riskam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lazcluze maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pēc Lazcluze lietošanas Jums ir noguruma sajūta, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Lazcluze satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lazcluze

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Ieteicamā deva ir 240 mg dienā kopā ar amivantamabu.
- Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var Jūsu dienas devu pēc nepieciešamības samazināt līdz 160 mg vai 80 mg.

Kā lietot

- Lazcluze jālieto iekšķīgi.
- Norijiet tableti veselu. Tableti nesasmalciniet, nesadaliet un nesakošļājiet.
- Šīs zāles varat lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Ja Jums pēc Lazcluze lietošanas ir bijusi vemšana, neieņemiet papildu devu. Nogaidiet līdz laikam, kad jāieņem nākamā deva.

Ja esat lietojis Lazcluze vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis devu, kas lielāka par parasto, sazinieties ar savu ārstu. Jums var palielināties blakusparādību risks.

Ja esat aizmirsis lietot Lazcluze

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, izdariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr tad, ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlikušas mazāk nekā 12 stundas, aizmirsto devu izlaidiet. Plānotajā laikā ieņemiet nākamo parasto devu.

Ja pārtraucat lietot Lazcluze

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja to nav ieteicis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnās blakusparādības

Klīnisko pētījumu laikā pēc Lazcluze un amivantamaba kombinācijas lietošanas ir ziņots par tālākminētajām blakusparādībām. Nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ādas reakcijas, piemēram, izsitumi (arī akne), sausa āda, nieze, sāpes un apsārtums. Ja ādas reakcijas pastiprinās, informējiet par to savu ārstu;
- asiņu recekļi vēnās, īpaši plaušu vai kāju vēnās. Iespējamie simptomi ir asas sāpes krūtīs, elpas trūkums, ātra sirdsdarbība, kāju sāpes un roku vai kāju tūska.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisuma un sarētojumu pazīmes, piemēram, pēkšņi elpošanas traucējumi, elpas trūkums, klepus vai drudzis. Tas var izraisīt paliekošus bojājumus. Ja Jums radīsies šāda blakusparādība, ārsts var vēlēties pārtraukt ārstēšanu ar Lazcluze;
- radzenes (acs daļas) iekaisuma pazīmes, piemēram, acu apsārtums, acu sāpes, redzes traucējumi vai jutība pret gaismu;
- acu patoloģijas, piemēram, redzes traucējumi vai skropstu augšana.

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētajām nopietnām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Citas blakusparādības

Ja Jums rodas kādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Iespējamās blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nagu bojājumi;
- amivantamaba infūzijas izraisītas reakcijas pazīmes;
- zems olbaltumvielas “albumīna” līmenis asinīs;
- toksiska ietekme uz aknām;
- organisma uzkrātā šķidruma izraisīta tūska;
- čūlas mutē;
- nervu bojājumi, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīguma sajūtu, sāpes un (vai) sāpju sajūtas zudumu;
- ļoti izteikta noguruma sajūta;
- caureja;
- aizcietējums;
- samazināta ēstgriba;
- zems kalcija līmenis asinīs;
- slikta dūša;
- muskuļu spazmas;
- zems kālija līmenis asinīs;
- reiboņa sajūta;
- muskuļu sāpes;
- vemšana;
- drudzis;
- sāpes vēderā.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- hemoroīdi;
- apsārtums, tūska, ādas lobīšanās vai jutīgums, galvenokārt uz plaukstām un pēdām;
- zems magnija līmenis asinīs;
- niezoši izsitumi (nātrene).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lazcluze

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma (blistera folijas, iekšējā futrāļa, ārējā futrāļa, pudeles un kastītes) pēc apzīmējuma “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lazcluze satur

- Aktīvā viela ir lazertinibs (mesilāta monohidrāta formā). Katra 80 mg apvalkotā tablete satur 80 mg lazertiniba. Katra 240 mg apvalkotā tablete satur 240 mg lazertiniba.
- Citas sastāvdaļas
Tabletes kodols: hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls (E468), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)), mannīts (E421) un magnija stearāts (E572). Skatīt 2. punkta apakšpunktu “Lazcluze satur nātriju”.
Apvalks: makrogola poli(vinilspirta) piepotēts kopolimērs (E1209), polivinilspirts (E1203), 1. tipa glicerīna monokaprīlkaprāts (E471), titāna dioksīds (E171) un talks (E553b). Katra 80 mg tablete satur arī dzelteno dzelzs oksīdu (E172). Katra 240 mg tablete satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172).

Lazcluze ārējais izskats un iepakojums

Lazcluze 80 mg ir dzeltenas, 14 mm garas ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “LZ” vienā pusē un “80” - otrā pusē. Lazcluze 80 mg ir pieejams kastītēs pa 56 apvalkotām tabletēm (divos kartona futrāļos pa 28 tabletēm) vai pudelēs pa 60 vai 90 tabletēm.

Lazcluze 240 mg ir sarkanīgas purpurkrāsas, 20 mm garas ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “LZ” vienā pusē un “240” - otrā pusē. Lazcluze 240 mg ir pieejams kastītēs pa 14 apvalkotām tabletēm (vienā kartona futrālī ar 14 tabletēm), kastītēs pa 28 apvalkotām tabletēm (divos kartona futrāļos pa 14 tabletēm) vai pudelēs pa 30 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belģija

Rařotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par řīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpařnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgiē/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

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.