

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, oval, com 14 mm, com a gravação “LZ” num dos lados e “80” no outro lado.

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido roxo avermelhado, oval, com 20 mm, com a gravação “LZ” num dos lados e “240” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lazcluze em associação com amivantamab está indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com deleções no exão 19 ou mutações de substituição L858R no exão 21 do EGFR.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Lazcluze deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes do início da terapêutica com Lazcluze, tem de ser confirmada a presença da mutação EGFR em amostras de tecido tumoral ou de plasma, utilizando um teste de diagnóstico validado. Se não for detetada nenhuma mutação numa amostra de plasma, deve ser testado tecido tumoral, se este estiver

disponível em quantidade e qualidade suficientes, devido a potenciais resultados falsos negativos utilizando um teste a partir de plasma.

Posologia

A dose recomendada de Lazcluze é de 240 mg uma vez por dia em associação com amivantamab.

Recomenda-se a administração de Lazcluze em qualquer altura antes do amivantamab, quando administrados no mesmo dia. Consulte as informações relativas à posologia recomendada de amivantamab na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de amivantamab.

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de amivantamab

No início do tratamento, devem ser administrados anticoagulantes profiláticos para prevenir acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes a receber Lazcluze em associação com amivantamab. De acordo com as diretrizes clínicas, os doentes devem receber uma dose profilática de um anticoagulante oral de ação direta (ACOD) ou de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). A utilização de antagonistas da vitamina K não é recomendada.

Reações cutâneas e ungueais

É recomendada terapêutica profilática com antibióticos orais e tópicos para reduzir o risco e a gravidade das reações cutâneas e ungueais em doentes a receber Lazcluze em associação com amivantamab. É também recomendada a utilização de um creme hidratante não comedogénico (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e solução de clorexidina para lavar as mãos e os pés. Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante o tratamento e por 2 meses após a terapêutica de associação com Lazcluze. Para mais informações sobre a profilaxia de reações cutâneas e ungueais, ver secção 4.4.

Duração do tratamento

O tratamento deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses omitidas

Se houver omissão de uma dose planeada de Lazcluze, esta pode ser administrada no prazo de 12 horas. Se tiverem decorrido mais de 12 horas desde o momento em que a dose deveria ter sido administrada, a dose omitida **não** deve ser administrada e a dose seguinte deve ser administrada de acordo com o esquema posológico habitual.

Modificações de dose

As modificações de dose recomendadas para reações adversas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Reduções de dose de Lazcluze recomendadas para reações adversas

Redução de dose	Dose recomendada
Dose inicial	240 mg uma vez por dia
1. ^a redução de dose	160 mg uma vez por dia
2. ^a redução de dose	80 mg uma vez por dia
3. ^a redução de dose	Descontinuar Lazcluze

As modificações de dose recomendadas para reações adversas específicas são apresentadas na Tabela 2.

Consulte as informações relativas às modificações de dose de amivantamab na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de amivantamab.

Tabela 2: Modificações de dose de Lazcluze e amivantamab recomendadas para reações adversas*

Reação adversa	Grau	Modificação de dose
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer grau	- Suspender Lazcluze e amivantamab em caso de suspeita de DPI/pneumonite. - Descontinuar permanentemente Lazcluze e amivantamab em caso de confirmação de DPI/pneumonite.
Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) (ver secção 4.4)	Acontecimentos com instabilidade clínica (p.ex., insuficiência respiratória ou disfunção cardíaca)	Suspender Lazcluze e amivantamab até o doente estar clinicamente estável. Seguidamente, ambos os medicamentos podem ser retomados na mesma dose.
	Acontecimento de TEV recorrente, mesmo mediante anticoagulação em níveis terapêuticos	Descontinuar permanentemente amivantamab. O tratamento pode continuar com Lazcluze na mesma dose.
Reações cutâneas e ungueais (ver secção 4.4)	Grau 1	- Devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica. - Reavaliar após 2 semanas.
	Grau 2	- Devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica. - Se não houver melhoria após 2 semanas, reduzir a dose de amivantamab e continuar Lazcluze. - Reavaliar a cada 2 semanas; se não houver melhoria, reduzir a dose de Lazcluze até $\leq$ Grau 1 (Tabela 1).
	Grau 3	- Devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica. - Suspender Lazcluze e amivantamab. - Após recuperação para $\leq$ Grau 2, retomar ambos os medicamentos na mesma dose ou considerar uma redução de dose, de preferência reduzindo primeiro a dose de amivantamab. - Se não houver melhoria após 2 semanas, descontinuar permanentemente Lazcluze e amivantamab.
	Grau 4 (incluindo doenças cutâneas bolhosas ou esfoliativas graves, p.ex., necrólise epidérmica tóxica)	- Descontinuar permanentemente amivantamab e suspender Lazcluze. - Suspender Lazcluze até $\leq$ Grau 2 ou estado inicial. - Após recuperação para $\leq$ Grau 2, retomar Lazcluze na mesma dose.

Hepatotoxicidade	Grau 3-4	• Suspende Lazcluze e amivantamab. • Após recuperação para $\leq$ Grau 1, retomar ambos os medicamentos na mesma dose ou considerar uma redução de dose, de preferência reduzindo primeiro a dose de amivantamab.
Parestesia	Grau 3-4	• Devem ser iniciados cuidados de suporte. • Suspende Lazcluze até $\leq$ Grau 1 ou estado inicial. Retomar Lazcluze na mesma dose ou considerar uma redução de dose. • Considerar a descontinuação permanente de Lazcluze se não ocorrer recuperação após 4 semanas.
Diarreia	Grau 3	• Devem ser iniciados cuidados de suporte. • Suspende Lazcluze e amivantamab. • Após recuperação para $\leq$ Grau 1, retomar ambos os medicamentos na mesma dose ou considerar uma redução de dose, de preferência reduzindo primeiro a dose de amivantamab.
	Grau 4	• Devem ser iniciados cuidados de suporte. • Suspende Lazcluze e amivantamab. • Após recuperação para $\leq$ Grau 1, reduzir a dose, de preferência reduzindo primeiro a dose de amivantamab.
Estomatite	Grau 3-4	• Suspende Lazcluze e amivantamab. • Após recuperação para $\leq$ Grau 2, retomar ambos os medicamentos na mesma dose ou considerar uma redução de dose, de preferência reduzindo primeiro a dose de amivantamab.

Outras reações adversas	Grau 3-4	• Suspender Lazcluze e amivantamab até a reação adversa se resolver para $\leq$ Grau 1 ou estado inicial. • Retomar um ou ambos os medicamentos, de preferência retomando Lazcluze primeiro numa dose reduzida, exceto se houver uma forte suspeita de que a reação adversa está relacionada com Lazcluze. • Considerar a descontinuação permanente de Lazcluze e amivantamab se não ocorrer recuperação após 4 semanas.
--------------------------------	----------	---

* Consulte as informações relativas à posologia recomendada de amivantamab na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de amivantamab.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são limitados. A farmacocinética de lazertinib em doentes com doença renal terminal é desconhecida. É necessária precaução em doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A farmacocinética de lazertinib em doentes com compromisso hepático grave é desconhecida. É necessária precaução em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de lazertinib na população pediátrica para o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células.

Modo de administração

Lazcluze é utilizado por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser esmagados, divididos ou mastigados.

Se ocorrerem vômitos após a toma de Lazcluze, a dose seguinte deve ser tomada no dia seguinte.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Foi notificada doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas do tipo DPI (p.ex., pneumonite), incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com lazertinib e amivantamab (ver secção 4.8). Foram excluídos do estudo clínico principal os doentes com historial médico de DPI, DPI induzida por fármaco, pneumonite induzida pela radiação que exigiu tratamento com esteroides, ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa.

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sintomas indicativos de DPI/pneumonite (p.ex., dispneia, tosse, febre). Caso se desenvolvam sintomas, o tratamento com Lazcluze deve ser interrompido enquanto se aguarda a investigação destes sintomas. A suspeita de DPI ou de reações adversas do tipo DPI devem ser avaliadas e o tratamento adequado deve ser iniciado conforme necessário. Lazcluze deve ser descontinuado permanentemente em doentes com DPI ou reações adversas do tipo DPI confirmadas (ver secção 4.2).

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV)

Em doentes a receber Lazcluze em associação com amivantamab, foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), incluindo acontecimentos fatais (ver secção 4.8). De acordo com as diretrizes clínicas, os doentes devem receber uma dose profilática de um anticoagulante oral de ação direta (ACOD) ou de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). A utilização de antagonistas da vitamina K não é recomendada.

Os sinais e sintomas de acontecimentos TEV devem ser monitorizados. Os doentes com acontecimentos TEV devem ser tratados com anticoagulantes, conforme indicação clínica. Em caso de acontecimentos TEV associados a instabilidade clínica, o tratamento deve ser suspenso até que o doente esteja clinicamente estável. Seguidamente, ambos os medicamentos podem ser retomados na mesma dose.

Em caso de recorrência, mesmo mediante anticoagulação adequada, o amivantamab deve ser descontinuado. O tratamento pode continuar com Lazcluze na mesma dose (ver secção 4.2).

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreram erupções cutâneas (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca em doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante e por 2 meses após a terapêutica de associação com Lazcluze. É aconselhável vestuário de proteção e a utilização de protetor solar de largo espectro UVA/UVB. É recomendada uma abordagem profilática para prevenção de erupção cutânea. Isto inclui terapêutica profilática, aquando do início do tratamento, com um antibiótico oral (p.ex., doxiciclina ou minociclina, 100 mg, duas vezes por dia) iniciando no Dia 1 durante as primeiras 12 semanas de tratamento e após a conclusão da terapêutica antibiótica oral, uma loção antibiótica tópica no couro cabeludo (p.ex., clindamicina 1%) durante os 9 meses seguintes de tratamento. É recomendada a utilização de um creme hidratante não comedogénico (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e uma solução de clorexidina para lavar as mãos e os pés iniciando no Dia 1 e durante todo o tratamento.

Recomenda-se que estejam disponíveis prescrições adicionais de antibióticos tópicos e/ou orais e de corticosteroides tópicos no momento da administração inicial, para minimizar qualquer atraso no tratamento reativo, caso surja uma erupção cutânea, mesmo mediante tratamento profilático. Se se desenvolverem reações cutâneas ou ungueais, devem ser administrados cuidados de suporte, corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para acontecimentos de Grau 3 ou de Grau 2 mal tolerados, também devem ser administrados antibióticos sistémicos e esteroides orais e deve ser

considerada uma consulta de Dermatologia. Lazcluze deve ser reduzido quanto à dose, interrompido ou permanentemente descontinuado com base na gravidade (ver secção 4.2).

Afeções oculares

Ocorreram afeções oculares, incluindo queratite, em doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem um agravamento dos sintomas oculares devem ser imediatamente encaminhados para um oftalmologista e devem suspender o uso de lentes de contacto até que os sintomas sejam avaliados.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os indutores fortes do CYP3A4 podem reduzir as concentrações plasmáticas do lazertinib. O lazertinib pode aumentar as concentrações plasmáticas de substratos do CYP3A4 e da BCRP.

Agentes que podem alterar as concentrações plasmáticas de lazertinib

Indutores do CYP3A4

A administração concomitante de doses múltiplas de rifampicina (indutor forte do CYP3A4) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ do lazertinib em 72% e a sua AUC em 83% em indivíduos saudáveis. A administração concomitante de Lazcluze com indutores fortes do CYP3A4 (p.ex., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, erva de S. João (hipericão)) deve ser evitada. A administração concomitante de Lazcluze com indutores moderados do CYP3A4 pode também diminuir as concentrações plasmáticas de lazertinib, pelo que os indutores moderados do CYP3A4 (p.ex., bosentano, efavirenz, modafinil) devem ser utilizados com precaução.

Inibidores do CYP3A4

A administração concomitante de doses múltiplas de itraconazol (inibidor forte do CYP3A4) aumentou a $C_{\text{máx}}$ do lazertinib em 1,19 vezes e a sua AUC em 1,46 vezes em indivíduos saudáveis. Não é necessário um ajuste da dose inicial quando Lazcluze é administrado concomitantemente com inibidores do CYP3A4.

Agentes redutores da acidez gástrica

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do lazertinib quando administrado concomitantemente com agentes redutores da acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H2). Não são necessários ajustes de dose quando Lazcluze é utilizado com agentes redutores da acidez gástrica.

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por Lazcluze

Substratos do CYP3A4

A administração concomitante de doses múltiplas de Lazcluze 160 mg uma vez por dia aumentou a $C_{\text{máx}}$ do midazolam (substrato do CYP3A4) em 1,39 vezes e a sua AUC em 1,47 vezes. Os medicamentos com índice terapêutico estreito que sejam substratos do CYP3A4 (p.ex., ciclosporina, everolimus, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus) devem ser utilizados com precaução, dado que lazertinib pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Substratos da BCRP

A administração concomitante de doses múltiplas de Lazcluze 160 mg uma vez por dia aumentou a $C_{\text{máx}}$ da rosuvastatina (substrato da BCRP) em 2,24 vezes e a sua AUC em 2,02 vezes. Os medicamentos com índice terapêutico estreito que sejam substratos da BCRP (p.ex., sunitinib) devem ser utilizados com precaução, dado que o lazertinib pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Substratos do CYP1A2

A indução do CYP1A2 não pode ser excluída, pelo que se aconselha precaução na coadministração com substratos do CYP1A2 (p.ex., tizanidina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 semanas após o tratamento.

Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz (p.ex., preservativo) e a não doar ou conservar sêmen durante o tratamento e durante 3 semanas após a última dose de lazertinib.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de lazertinib em mulheres grávidas. Estudos feitos em animais demonstraram a presença de toxicidade reprodutiva (sobrevivência embriofetal e peso corporal fetal inferiores) (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação e nos dados em animais, o lazertinib pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. O lazertinib não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que se considere que o benefício do tratamento da mulher é superior aos riscos potenciais para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto toma este medicamento, deve ser informada do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se lazertinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano ou afetam a produção de leite. Uma vez que não pode ser excluído um risco para o lactente, as doentes devem ser aconselhadas não amamentar durante o tratamento e durante 3 semanas após a última dose de lazertinib.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Lazcluze na fertilidade humana. Os estudos realizados em animais mostraram que o lazertinib tem efeitos nos órgãos reprodutores das fêmeas (diminuição do número de ciclos éstricos e dos corpos lúteos) e dos machos (alterações degenerativas nos testículos) e pode prejudicar a fertilidade feminina e masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lazcluze sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Se os doentes tiverem sintomas relacionados com o tratamento (tais como fadiga) que afetem a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduzam ou utilizem máquinas até que o efeito diminua.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em todos os graus foram erupção cutânea (89%), toxicidade ungueal (71%), reação relacionada com a perfusão (amivantamab) (63%), hipoalbuminemia (amivantamab) (48%), hepatotoxicidade (47%), edema (amivantamab) (47%), estomatite (43%), tromboembolismo venoso (37%), parestesia (34%), fadiga (32%), obstipação (29%), diarreia (29%), pele seca (26%), diminuição do apetite (24%), prurido (24%), hipocalcemia (21%), outras afeções oculares (21%) e náuseas (21%).

As reações adversas graves mais frequentes incluíram tromboembolismo venoso (11%), pneumonia (4,0%), erupção cutânea (3,1%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,9%), COVID-19 (2,4%), hepatotoxicidade (2,4%), derrame pleural (2,1%), reação relacionada com a perfusão (amivantamab) (2,1%), insuficiência respiratória (1,4%), fadiga (1,2%), edema (amivantamab) (1,2%), hipoalbuminemia (amivantamab) (1,2%) e hiponatremia (1,2%).

As reações adversas mais frequentes que conduziram a qualquer descontinuação do tratamento em doentes a receber Lazcluze em associação com amivantamab foram erupção cutânea (6%), reação relacionada com a perfusão (amivantamab) (4,5%), toxicidade ungueal (3,6%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,9%), tromboembolismo venoso (2,9%), pneumonia (1,9%) e edema (amivantamab) (1,7%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3 resume as reações adversas que ocorreram em doentes que receberam lazertinib em associação com amivantamab.

Os dados refletem a exposição ao lazertinib em 421 doentes que receberam lazertinib em associação com amivantamab no MARIPOSA. A mediana de exposição a lazertinib foi de 18,5 meses (intervalo: 0,2 a 31,4 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas em doentes a receber lazertinib em associação com amivantamab

Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer grau (%)	Grau 3-4 (%)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipoalbuminemia ^{a, b}	Muito frequentes	48	5
Diminuição do apetite		24	1,0
Hipocalcemia		21	2,1
Hipocaliemia		14	3,1
Hipomagnesemia	Frequentes	5	0
Doenças do sistema nervoso			
Parestesia ^a	Muito frequentes	34	1,7
Tonturas ^a		13	0

Afeções oculares			
Outras afeções oculares ^a	Muito frequentes	21	0,5
Insuficiência visual ^a	Frequentes	4,5	0
Queratite		2,6	0,5
Crescimento das pestanas ^a		1,9	0
Doenças vasculares			
Tromboembolismo venoso ^a	Muito frequentes	37	11
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial/pneumonite ^a	Frequentes	3,1	1,2
Doenças gastrointestinais			
Estomatite ^a	Muito frequentes	43	2,4
Diarreia		29	2,1
Obstipação		29	0
Náuseas		21	1,2
Vômitos		12	0,5
Dor abdominal ^a		11	0
Hemorroidas	Frequentes	10	0,2
Afeções hepatobiliares			
Hepatotoxicidade ^a	Muito frequentes	47	9
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea ^a	Muito frequentes	89	27
Toxicidade ungueal ^a		71	11
Pele seca ^a		26	1,0
Prurido		24	0,5
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frequentes	6	0,2
Urticária		1,2	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Espasmos musculares	Muito frequentes	17	0,5
Mialgia		13	0,7
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema ^{a, b}	Muito frequentes	47	2,9
Fadiga ^a		32	3,8
Pirexia		12	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação relacionada com a perfusão ^b	Muito frequentes	63	6

^a termos agrupados

^b aplicável apenas ao amivantamab.

Descrição de reações adversas selecionadas

Tromboembolismo venoso

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV), incluindo trombose venosa profunda (14,5%) e embolia pulmonar (EP) (17,3%), em 37% dos doentes que receberam lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, sendo que ocorreram acontecimentos de Grau 3-4 em 11% e mortes em 0,5% dos doentes que receberam lazertinib em associação com amivantamab. Consulte as informações sobre anticoagulantes profiláticos e a gestão de acontecimentos TEV nas secções 4.2 e 4.4.

Em doentes a receber lazertinib em associação com amivantamab, a mediana de tempo até ao início do primeiro acontecimento de TEV foi de 84 dias. Os acontecimentos TEV conduziram à descontinuação de qualquer tratamento em 2,9% dos doentes.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Foram notificadas doença pulmonar intersticial ou reações adversas do tipo DPI (p.ex., pneumonite) com o uso de lazertinib em associação com amivantamab, tal como com outros inibidores do EGFR. Foi notificada DPI ou pneumonite em 3,1% dos doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab, incluindo 0,2% de casos fatais. Foram excluídos do estudo clínico os doentes com historial médico de DPI, DPI induzida por medicamentos, pneumonite por radiação que exigiu tratamento com esteroides, ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa (ver secção 4.4).

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreu erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca. Ocorreu erupção cutânea em 89% dos doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, sendo que ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 27% dos doentes. Erupções cutâneas que levaram à descontinuação de qualquer tratamento ocorreram em 6% dos doentes. As erupções cutâneas desenvolveram-se geralmente durante as primeiras 4 semanas de tratamento, com uma mediana de tempo de início de 14 dias. Ocorreu toxicidade ungueal em doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2, com toxicidade ungueal de Grau 3 a ocorrer em 11% dos doentes (ver secção 4.4).

Foi realizado um estudo de Fase 2 em doentes tratados com Lazcluze em associação com amivantamab para avaliar a utilização de terapêutica profilática com um antibiótico oral, um antibiótico tópico no couro cabeludo, um creme hidratante no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e um antisséptico nas mãos e nos pés (ver secções 4.2 e 4.4). Demonstrou-se uma redução na incidência de acontecimentos adversos dermatológicos de Grau ≥ 2 durante as primeiras 12 semanas de tratamento, em comparação com o tratamento dermatológico padrão utilizado na prática clínica (38,6% vs. 76,5%, $p < 0,0001$). Além disso, observou-se uma redução dos acontecimentos adversos de Grau ≥ 2 envolvendo o couro cabeludo nas primeiras 12 semanas de tratamento (8,6% vs. 29,4%), bem como uma menor incidência de reduções da dose (7,1% vs. 19,1%), interrupções (15,7% vs. 33,8%) e descontinuações do tratamento (1,4% vs. 4,4%) devido a acontecimentos adversos dermatológicos.

Afeções oculares

Ocorreram afeções oculares, incluindo queratite (2,6%), em doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. Outras reações adversas notificadas incluíram crescimento das pestanas, insuficiência visual e outras afeções oculares. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1-2 (ver secção 4.4).

Hepatotoxicidade

Ocorreram reações relacionadas com hepatotoxicidade em 47% dos doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1-2, sendo que ocorreu hepatotoxicidade de Grau 3-4 em 9% dos doentes. A maioria dos acontecimentos estavam associados a elevações das transaminases séricas (alanina aminotransferase aumentada em 36% e aspartato aminotransferase aumentada em 29%). A maioria dos doentes com elevações das transaminases puderam continuar o tratamento do estudo sem modificação do mesmo, ao passo que um pequeno número foi tratado com uma interrupção do tratamento ou uma redução de dose. Não se registaram casos de insuficiência hepática ou casos fatais de hepatotoxicidade em estudos clínicos de lazertinib em combinação com amivantamab.

Foram identificados casos isolados de fosfatase alcalina aumentada e elevação prolongada da bilirrubina com lazertinib em monoterapia.

Parestesia

Ocorreu parestesia em 34% dos doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1-2, sendo que ocorreu parestesia de Grau 3 em 1,7% dos doentes. A maioria dos doentes com parestesia apresentaram resolução mediante interrupção do tratamento ou redução de dose.

Estomatite

Ocorreu estomatite em 43% dos doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1-2, sendo que ocorreu estomatite de Grau 3 em 2,4% dos doentes.

Diarreia

Ocorreu diarreia em 29% dos doentes tratados com lazertinib em associação com amivantamab. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1-2, sendo que ocorreu diarreia de Grau 3 em 2,1% dos doentes.

Populações especiais

Idosos

Existem dados clínicos limitados com lazertinib em doentes com idade superior ou igual a 75 anos (ver secção 5.1). Os doentes mais velhos (≥ 65 anos de idade) comunicaram mais acontecimentos adversos de Grau 3 ou superior, em comparação com doentes com < 65 anos de idade (81% vs. 70%). Embora as taxas de interrupção do tratamento e de reduções de dose tenham sido semelhantes, a taxa de acontecimentos adversos que conduziram a qualquer descontinuação do tratamento foi mais elevada nos doentes com ≥ 65 anos de idade, em comparação com doentes com < 65 anos de idade (47% vs. 25%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem de Lazcluze. Em caso de sobredosagem, interromper Lazcluze e instituir medidas gerais de suporte. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da tirosina cinase, código ATC: L01EB09.

Mecanismo de ação

O lazertinib é um inibidor irreversível da tirosina cinase (TKI) do EGFR. Inibe seletivamente ambas as mutações ativadoras primárias do EGFR (deleções no exão 19 e substituição L858R no exão 21) e a

mutação de resistência EGFR T790M, apresentando menos atividade contra o EGFR *wild-type* (ou seja, sem mutação).

Efeitos farmacodinâmicos

Com base nas análises de exposição-resposta para avaliação da segurança, a parestesia e a estomatite parecem apresentar uma tendência de aumento da ocorrência com o aumento da exposição ao lazertinib.

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de prolongamento do intervalo QTc do lazertinib foi avaliado por análise de exposição-resposta (E-R) realizada com dados clínicos de 243 doentes com CPNPC que receberam 20, 40, 80, 120, 160, 240 ou 320 mg de lazertinib uma vez por dia num estudo de fase I/II. A análise de E-R não revelou qualquer relação clinicamente relevante entre a concentração plasmática de lazertinib e a alteração do intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

O MARIPOSA é um estudo de fase 3 aleatorizado, aberto, com controlo ativo e multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de Lazcluze em associação com amivantamab em comparação com monoterapia com osimertinib no tratamento de primeira linha de doentes com CPNPC com mutação EGFR localmente avançado ou metastático, não passível de terapêutica curativa. As amostras dos doentes tinham de apresentar uma das duas mutações comuns do EGFR (deleção no exão 19 ou substituição L858R no exão 21), conforme identificado por testes locais. Amostras de tecido tumoral (94%) e/ou plasma (6%) de todos os doentes foram testadas localmente para determinar o estado da mutação de deleção no exão 19 e/ou de substituição L858R no exão 21 do EGFR utilizando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR) em 65% dos doentes e a sequenciação de nova geração (NGS) em 35% dos doentes.

Um total de 1074 doentes foram aleatorizados (2:2:1) para receber Lazcluze em associação com amivantamab, monoterapia com osimertinib ou monoterapia com Lazcluze até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Lazcluze foi administrado numa dose de 240 mg por via oral, uma vez por dia. O amivantamab foi administrado por via intravenosa a 1050 mg (para doentes < 80 kg) ou a 1400 mg (para doentes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, depois, a cada 2 semanas a partir da semana 5. O osimertinib foi administrado numa dose de 80 mg por via oral, uma vez por dia. A aleatorização foi estratificada por tipo de mutação no EGFR (deleção no exão 19 ou substituição L858R no exão 21), raça (asiática ou não asiática) e histórico de metástases cerebrais (sim ou não).

As características demográficas e da doença, no estado inicial, encontravam-se equilibradas entre os braços de tratamento: A mediana de idade foi 63 anos (intervalo: 25–88), com 45% dos doentes ≥ 65 anos e 11% ≥ 75 anos; 62% eram mulheres; 59% eram asiáticos e 38% eram caucasianos. No estado inicial, o nível da escala *Baseline Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) era 0 (34%) ou 1 (66%); 69% nunca fumaram; 41% tinham histórico de metástases cerebrais e 90% tinham cancro de Estádio IV no momento do diagnóstico inicial. Relativamente ao estado da mutação do EGFR, 60% eram mutações de deleção no exão 19 e 40% eram mutações de substituição L858R no exão 21.

Lazcluze em associação com amivantamab demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (PFS) por avaliação BICR.

A análise final de OS demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS com Lazcluze em associação com amivantamab, em comparação com osimertinib (ver Tabela 4 e Figura 2).

A Tabela 4, a Figura 1 e a Figura 2 resumem os resultados de eficácia de Lazcluze em associação com amivantamab.

Tabela 4: Resultados de eficácia no MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N=429)	Osimertinib (N=429)
Sobrevivência livre de progressão (PFS)^a		
Número de acontecimentos	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, meses (IC 95%)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (IC 95%); valor-p	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Sobrevivência global (OS)		
Número de acontecimentos	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (IC 95%); valor-p	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048	
Taxa de resposta objetiva (ORR)^{a, b}		
ORR, % (IC 95%)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Duração da resposta (DOR)^{a, b}		
Mediana, meses (IC 95%)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = análise central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável.
Os resultados da PFS são referentes à data de *cut-off* dos dados de 11 de agosto de 2023, com uma mediana de seguimento de 22,0 meses. Os resultados da ORR e DOR são referentes à data de *cut-off* dos dados de 13 de maio de 2024, com uma mediana de seguimento de 31,3 meses. Os resultados da OS são referentes à data de *cut-off* dos dados de 04 de dezembro de 2024, com uma mediana de seguimento de 37,8 meses

^a Avaliação BICR com base no RECIST v1.1.

^b Com base nas respostas confirmadas.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da PFS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio por avaliação BICR

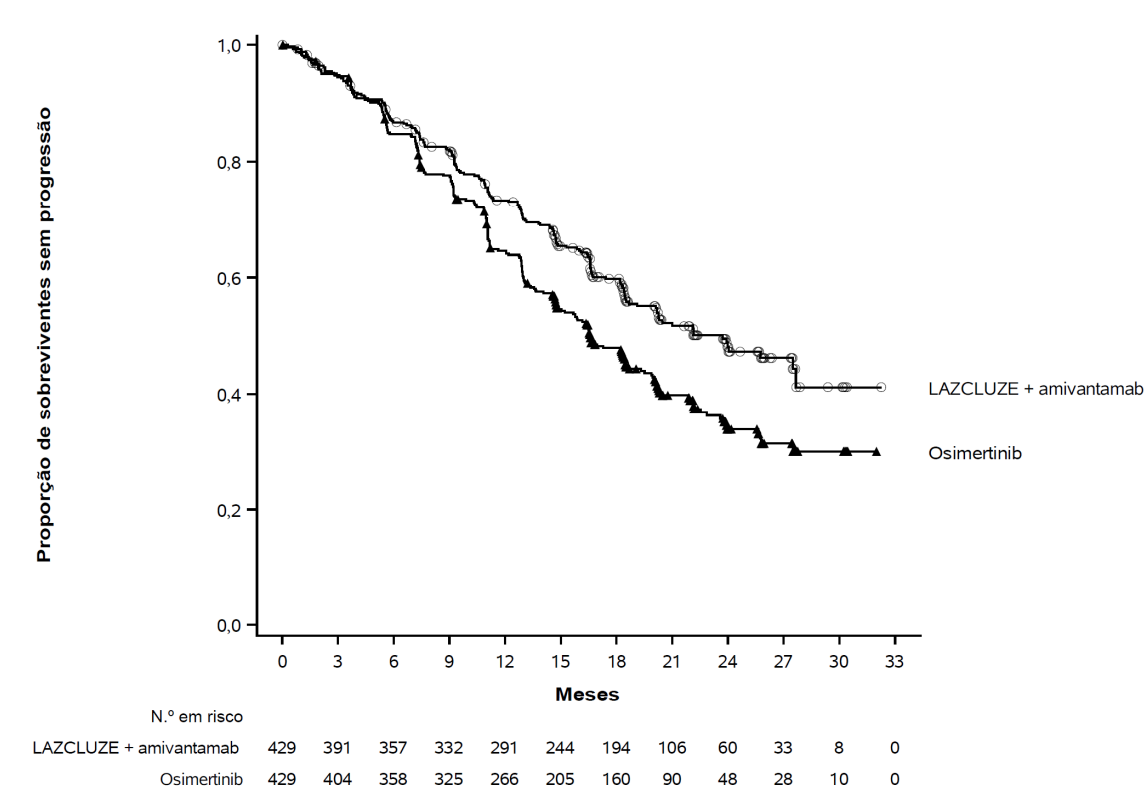
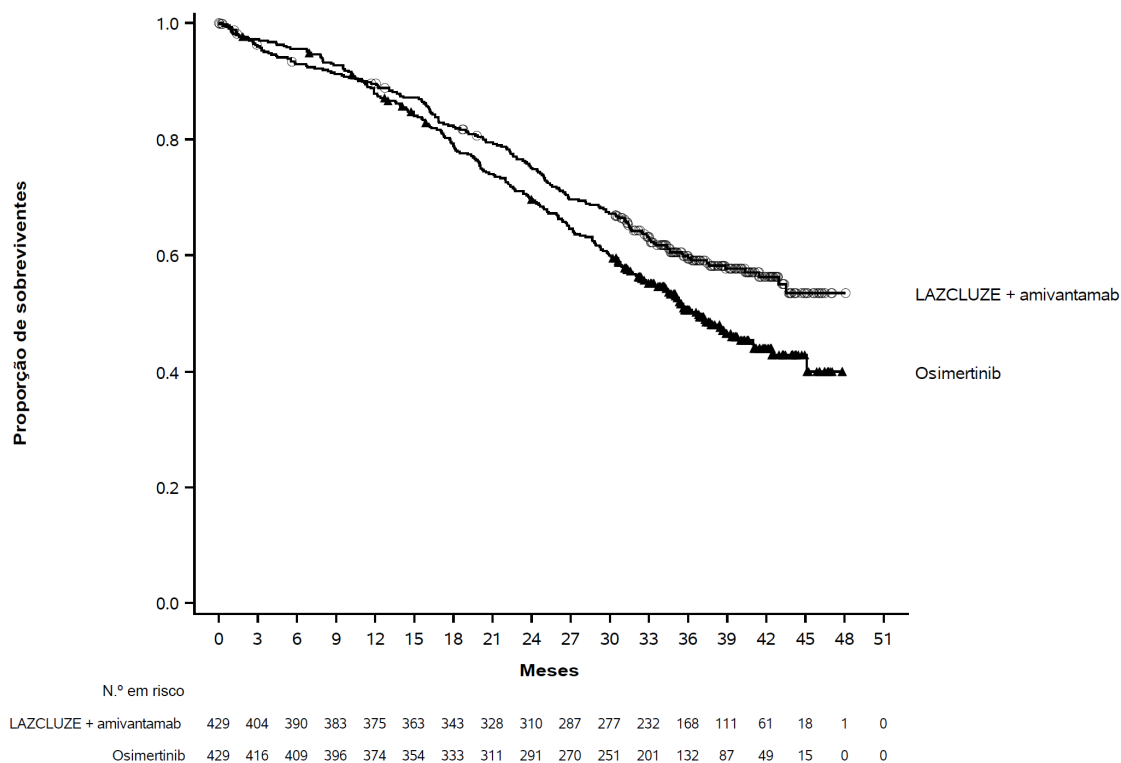


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da OS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio



A ORR e a DOR intracranianas por avaliação BICR foram objetivos pré-especificados no MARIPOSA. No subconjunto de doentes com lesões intracranianas no início, a associação de Lazcluze e amivantamab demonstrou uma ORR intracraniana semelhante à do controlo. De acordo com o protocolo, todos os doentes no MARIPOSA foram submetidos a RM cerebrais seriadas para avaliação da resposta e duração da resposta intracranianas. Os resultados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: ORR e DOR intracranianas por avaliação BICR em doentes com lesões intracranianas no estado inicial

	Lazcluze + amivantamab (N=180)	Osimertinib (N=186)
Avaliação da resposta tumoral intracraniana		
ORR intracraniana (CR+PR), % (IC 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Resposta completa	64%	59%
DOR intracraniana		
Mediana, meses (IC 95%)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

IC = intervalo de confiança; NE = não estimável.
Os resultados da ORR e da DOR intracranianas são referentes à data de *cut-off* dos dados de 04 de dezembro de 2024, com uma mediana de seguimento de 37,8 meses.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lazcluze em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro do pulmão de não pequenas células.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral única e múltipla uma vez por dia, a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do lazertinib aumentaram aproximadamente de forma proporcional à dose no intervalo de doses de 20 a 320 mg.

A exposição plasmática no estado estacionário foi atingida no 15.º dia de administração uma vez por dia e foi observada uma acumulação de aproximadamente 2 vezes no estado estacionário com uma dose de 240 mg uma vez por dia.

A exposição plasmática do lazertinib foi comparável quando o lazertinib foi administrado em associação com amivantamab ou em monoterapia.

Absorção

A mediana do tempo para atingir a $C_{\text{máx}}$ de dose única e no estado estacionário foi comparável e variou de 2 a 4 horas.

Após a administração de 240 mg de lazertinib com uma refeição rica em gordura (800~1000 kcal, teor de gordura de aproximadamente 50%), a $C_{\text{máx}}$ e a AUC do lazertinib foram comparáveis às registradas em jejum, o que sugere que o lazertinib pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

O lazertinib apresentou uma distribuição extensa, com um volume de distribuição aparente médio (CV%) de 4264 (43,2%) l na dose de 240 mg. A ligação média (CV%) do lazertinib às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 99,2% (0,13%) no ser humano. O lazertinib demonstrou uma ligação covalente às proteínas do sangue e do plasma humanos após administração oral e durante incubações *in vitro*.

Biotransformação

O lazertinib é metabolizado principalmente por conjugação com a glutatona, que pode ser enzimática, através da glutatona-S-transferase (GST), ou não enzimática, bem como pelo CYP3A4. Os metabolitos mais abundantes são catabolitos da glutatona e são considerados clinicamente inativos. A exposição plasmática do lazertinib foi afetada pelo metabolismo mediado pela GSTM1, conduzindo a uma exposição mais baixa (diferença inferior a 2 vezes) nos doentes com GSTM1 não nula. Não é necessário ajuste de dose com base na presença de GSTM1.

Eliminação

A depuração aparente média (CV%) e a semivida terminal do lazertinib na dose de 240 mg foram de 44,5 (29,5%) l/h e 64,7 (32,8%) horas, respetivamente.

Excreção

Após uma administração oral única de lazertinib radiomarcado, cerca de 86% da dose foi recuperada nas fezes (< 5% na forma inalterada) e 4% na urina (< 0,5% na forma inalterada).

Administração concomitante com substratos do OCT1 e da UGT1A1

A administração concomitante de doses múltiplas de Lazcluze não aumentou a $C_{\text{máx}}$ da metformina (substrato do OCT1) nem a sua AUC. Lazcluze não inibe o OCT1.

Com base em estudos *in vitro*, Lazcluze pode inibir a UGT1A1. No entanto, devido à ausência de efeito nos níveis de bilirrubina indireta no estudo clínico, não se espera uma interação clinicamente relevante com os substratos da UGT1A1.

Populações especiais

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas com base na idade na farmacocinética do lazertinib.

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 15 a 89 ml/min. Os dados relativos a doentes com insuficiência renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min) são limitados (n=3), mas não existe evidência que sugira que seja necessário ajuste de dose nestes doentes. Não existem dados disponíveis em doentes com doença renal terminal (TFGe < 15 ml/min).

Compromisso hepático

Com base nos resultados do estudo de farmacologia clínica, o compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de dose única de lazertinib. Com base na análise farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $\leq$ LSN e AST $>$ LSN ou LSN $<$ bilirrubina total $\leq$ 1,5 $\times$ LSN e qualquer AST) ou moderado (1,5 $\times$ LSN $<$ bilirrubina total $\leq$ 3 $\times$ LSN e qualquer AST). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total $>$ 3 $\times$ LSN e qualquer AST).

População pediátrica

A farmacocinética de lazertinib em doentes pediátricos não foi investigada.

Outras populações

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do lazertinib com base no sexo, peso corporal, raça, etnia, avaliações laboratoriais no estado inicial (depuração da creatinina, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase), escala ECOG PS, tipo de mutação do EGFR, estágio do cancro no momento do diagnóstico inicial, terapêuticas anteriores, metástases cerebrais e antecedentes de tabagismo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais resultados observados nos estudos de toxicidade de dose repetida com lazertinib em ratos e cães incluíram atrofia epitelial ligeira a erosões degenerativas, inflamação e necrose que afetam o olho (atrofia da córnea), a pele (pelo fino e áspero, degeneração dos folículos pilosos, alopecia, úlcera), o fígado (aumento das enzimas hepáticas, hipertrofia das células de Kupffer e necrose hepatocelular), os pulmões (infiltrado de macrófagos alveolares, inflamação pulmonar e hiperplasia das células alveolares do tipo II), os rins (dilatação tubular, necrose papilar, aumento do azoto ureico, da creatinina (apenas nas mulheres), do fósforo inorgânico e do potássio), o sistema GI (atrofia do epitélio esofágico, desbaste/fusão das vilosidades no duodeno e no jejuno, fezes líquidas), o sistema reprodutor (degeneração tubular dos testículos, hipospermia, diminuição dos ciclos éstricos e dos corpos lúteos, atrofia do útero e da vagina). Estes resultados foram observados em animais em intervalos de exposição 0,9-3,4x superiores às exposições estimadas de doentes a quem é administrada a dose recomendada (240 mg) e resolveram-se total ou parcialmente durante as fases de recuperação. O coração foi considerado um órgão-alvo apenas no cão e ocorreu em níveis de exposição 7 vezes superiores aos níveis de exposição esperados na dose recomendada no ser humano.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foi observada evidência de genotoxicidade com o lazertinib em testes de mutagenicidade bacteriana *in vitro*, aberração cromossômica *in vitro* e testes de micronúcleos *in vivo* em ratos. Não foram realizados estudos em animais a longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico do lazertinib.

Toxicologia reprodutiva

Com base em estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com lazertinib. Verificaram-se alterações degenerativas nos testículos de ratos e cães, resultando numa redução do esperma luminal em cães após exposição ao lazertinib durante 1 mês em níveis de exposição clinicamente relevantes. Registou-se uma diminuição do número de corpos lúteos nos ovários de ratos expostos ao lazertinib durante ≥ 1 mês em níveis de exposição clinicamente relevantes. Num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em ratos machos e fêmeas, o lazertinib induziu uma diminuição do número de ciclos éstricos, um aumento da perda pós-implantação e uma diminuição do número de animais vivos por ninhada, num nível de dose igual ou inferior ao que se aproxima da exposição clínica humana na dose recomendada de 240 mg.

Foi observada toxicidade do desenvolvimento em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. Em ratos, foram observadas diminuições no peso corporal do feto associadas a toxicidade materna numa exposição materna aproximadamente 4 vezes superior à exposição clínica humana na dose de 240 mg. Em coelhos, observou-se um aumento da incidência de craniossinostose fetal (fusão do arco zigomático com o processo maxilar) em exposições maternas muito inferiores à exposição clínica humana na dose de 240 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Sílica coloidal hidrofóbica
Croscarmellose sódica (E468)
Celulose microcristalina (E460 (i))
Manitol (E421)
Estearato de magnésio (E572)

Película de revestimento

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película

Copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico (E1209)
Álcool polivinílico (E1203)
Monocaprilocaprato de glicerilo tipo I (E471)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película

Copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico (E1209)
Álcool polivinílico (E1203)
Monocaprilocaprato de glicerilo tipo I (E471)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)

Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película

Blister

Película de cloreto de polivinilo – policlorotrifluoroetileno (PVC-PCTFE) e película de alumínio para perfuração.

- Uma embalagem contém 56 comprimidos revestidos por película (2 carteiras contendo 28 comprimidos cada).

Frasco

Frasco branco opaco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 60 ou 90 comprimidos. Cada embalagem contém um frasco.

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película

Blister

Película de cloreto de polivinilo – policlorotrifluoroetileno (PVC-PCTFE) e película de alumínio para perfuração.

- Uma embalagem contém 14 comprimidos revestidos por película (1 carteira contendo 14 comprimidos).
- Uma embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película (2 carteiras contendo 14 comprimidos cada).

Frasco

Frasco branco opaco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA CARTEIRA 80 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir os comprimidos inteiros.
Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA EXTERIOR 80 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

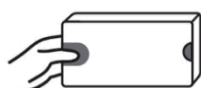
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

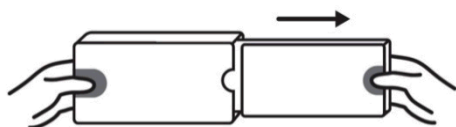
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir os comprimidos inteiros.
Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

(1) Pressionar e manter pressionado



(2) Puxar



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTEIRA INTERIOR 80 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

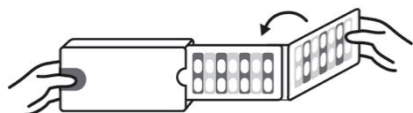
VAL

4. NÚMERO DO LOTE

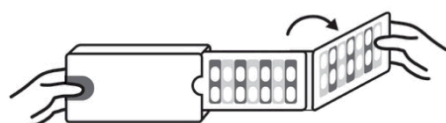
Lote

5. OUTROS

Dobrar para fechar



Desdobrar para abrir



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 80 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA CARTEIRA 240 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engolir os comprimidos inteiros.

Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/004 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/24/1886/005 (28 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA EXTERIOR 240 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

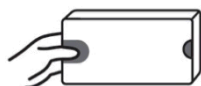
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película

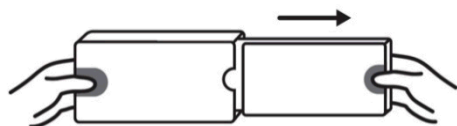
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir os comprimidos inteiros.
Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

(1) Pressionar e manter pressionado



(2) Puxar



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/004 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/24/1886/005 (28 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CARTEIRA INTERIOR 240 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

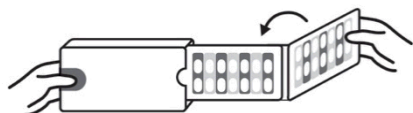
VAL

4. NÚMERO DO LOTE

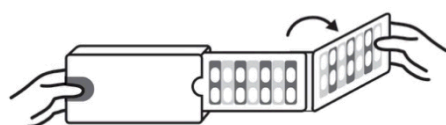
Lote

5. OUTROS

Dobrar para fechar



Desdobrar para abrir



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 240 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA FRASCO 80 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engolir os comprimidos inteiros.

Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/002 (60 comprimidos revestidos por película)
EU/1/24/1886/003 (90 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lazcluze 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DO FRASCO 80 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos
90 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir os comprimidos inteiros.
Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/002 (60 comprimidos revestidos por película)

EU/1/24/1886/003 (90 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM PARA FRASCO 240 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir os comprimidos inteiros.
Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lazcluze 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DO FRASCO 240 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película
lazertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 240 mg de lazertinib (sob a forma de mesilato mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir os comprimidos inteiros.
Não esmagar, dividir ou mastigar o comprimido.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1886/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lazcluze 80 mg comprimidos revestidos por película Lazcluze 240 mg comprimidos revestidos por película lazertinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lazcluze e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lazcluze
3. Como tomar Lazcluze
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lazcluze
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lazcluze e para que é utilizado

Lazcluze é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa lazertinib. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da proteína cinase.

Lazcluze é utilizado com amivantamab, outro medicamento para o cancro, para tratar adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de não pequenas células. É utilizado quando o cancro é avançado (com baixa probabilidade de cura) e apresenta determinadas alterações genéticas (mutação de deleção no exão 19 ou mutação de substituição no exão 21) num gene chamado *EGFR*.

Está disponível um outro folheto informativo sobre amivantamab. Leia-o antes de iniciar o tratamento.

O gene *EGFR* produz uma proteína, EGFR, que está envolvida no crescimento e na sobrevivência celular. As mutações (alterações) no gene *EGFR* alteram a forma desta proteína, o que pode fazer com que as células cancerígenas cresçam e se espalhem pelo organismo. A substância ativa de Lazcluze, lazertinib, funciona bloqueando a proteína defeituosa, e pode ajudar a abrandar ou a parar o crescimento do seu cancro do pulmão. Pode também ajudar a reduzir o tamanho do tumor. O lazertinib tem por alvo mutações nas proteínas EGFR que são conhecidas por causar cancro, tendo um efeito menor nas proteínas EGFR normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lazcluze

Não tome Lazcluze

- se tem alergia a lazertinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Lazcluze.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Lazcluze:

- se sofreu de inflamação nos pulmões (um problema chamado “doença pulmonar intersticial” ou “pneumonite”).

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes (consulte mais informação em “Efeitos indesejáveis graves”, na secção 4).

- Problemas de pele. Para reduzir o risco e a gravidade de problemas de pele, use roupa protetora, aplique protetor solar de largo espectro UVA/UVB e, utilize hidratantes (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) regularmente no rosto e no corpo todo (exceto no couro cabeludo) enquanto toma este medicamento. Terá de se manter afastado do sol e continuar a fazê-lo durante 2 meses depois de parar o tratamento. O seu médico pode recomendar que inicie um ou mais antibióticos e um antisséptico para lavar as mãos e os pés para reduzir o risco e a gravidade de problemas de pele, e poderá tratá-lo com um ou mais medicamentos ou encaminhá-lo para um especialista da pele (dermatologista), se tiver reações na pele durante o tratamento.
- Dificuldade respiratória súbita, tosse ou febre que possa sugerir inflamação dos pulmões. Esta pode colocar a vida em risco, pelo que os profissionais de saúde irão monitorizá-lo quanto ao aparecimento de potenciais sintomas.
- Quando utilizado com outro medicamento, chamado amivantamab, podem ocorrer efeitos indesejáveis que colocam a vida em risco (devido a coágulos sanguíneos nas veias). O seu médico irá dar-lhe medicamentos adicionais para ajudar a prevenir coágulos sanguíneos no decorrer do seu tratamento e irá monitorizá-lo quanto ao aparecimento de potenciais sintomas.
- Problemas oculares. Se tiver problemas de visão ou dores nos olhos, contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se usar lentes de contacto e tiver quaisquer novos sintomas oculares, pare de as usar e informe imediatamente o seu médico.

Crianças e adolescentes

Lazcluze não foi estudado em crianças ou adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Lazcluze

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Lazcluze pode afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como Lazcluze funciona.

Os medicamentos seguintes podem reduzir a eficácia de Lazcluze:

- **Carbamazepina ou fenitoína** (antiepilépticos usados no tratamento de convulsões)
- **Rifampicina** (usado no tratamento da tuberculose)
- **Hipericão** (uma preparação à base de plantas usada no tratamento de depressão e ansiedade ligeiras)
- **Bosentano** (usado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar)
- **Efavirenz** (usado no tratamento e na prevenção da infeção por VIH-1)
- **Modafinil** (usado no tratamento de problemas de sono).

Lazcluze pode afetar a forma como outros medicamentos atuam e/ou aumentar o risco de efeitos indesejáveis destes medicamentos:

- **Tizanidina** (utilizada para relaxar os músculos)
- **Ciclosporina ou sirolímus ou tacrolímus** (usados para suprimir o sistema imunitário)
- **Everolímus** (usado no tratamento do cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais, de tumores neuroendócrinos de origem pancreática, gastrointestinal ou pulmonar e do carcinoma das células renais)
- **Pimozida** (usada em doentes com síndrome de Tourette)
- **Quinidina** (usada no tratamento da malária)
- **Sunitinib** (usado no tratamento de tumores do estroma gastrointestinal, do carcinoma das células renais e de tumores neuroendócrinos do pâncreas).

Esta lista de medicamentos não é uma lista completa. Informe o seu profissional de saúde sobre todos os medicamentos que está a tomar. O seu médico irá falar consigo sobre o melhor tratamento para si.

Gravidez

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.
- É possível que este medicamento possa ser prejudicial para um bebé em gestação. Se ficar grávida durante o tratamento, informe imediatamente o seu médico. Você e o seu médico irão decidir se deve continuar a tomar Lazcluze.
- Se tiver possibilidade de engravidar, deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 semanas após o tratamento.
- Os doentes do sexo masculino com uma parceira que tenha possibilidade de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes, como um preservativo, e não doar esperma durante o tratamento com Lazcluze e durante 3 semanas após terminarem o tratamento.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Lazcluze e durante 3 semanas após parar o tratamento. Isto porque não se sabe se haverá um risco para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Lazcluze sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Se se sentir cansado depois de tomar Lazcluze, não conduza nem utilize máquinas.

Lazcluze contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Lazcluze

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

- A dose recomendada é de 240 mg por dia com amivantamab.
- Se tiver determinados efeitos indesejáveis, o seu médico pode reduzir a dose para 160 mg ou 80 mg por dia.

Como tomar

- Lazcluze é tomado por via oral.
- Engula o comprimido inteiro. Não esmague, divida ou mastigue o comprimido.
- Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.
- Não tome uma dose adicional se vomitar depois de tomar Lazcluze. Espere até à hora de tomar a dose seguinte.

Se tomar mais Lazcluze do que deveria

Se tomar uma dose superior à dose normal, contacte o seu médico. Pode ter um risco aumentado de efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido de tomar Lazcluze

Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Contudo, se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, não tome a dose esquecida.

Tome a dose seguinte normalmente à hora prevista.

Se parar de tomar Lazcluze

Não pare de tomar este medicamento, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com Lazcluze quando administrado em associação com amivantamab. Informe imediatamente o seu médico se sentir os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Problemas de pele - tais como erupções na pele (incluindo acne), pele seca, comichão, dor e vermelhidão. Informe o seu médico se os seus problemas de pele se agravarem.
- Coágulos sanguíneos nas veias, especialmente nos pulmões ou nas pernas. Os sintomas podem incluir dor aguda no peito, falta de ar, respiração rápida, dor nas pernas e inchaço dos braços ou pernas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Sinais de inflamação e cicatrização nos pulmões - tais como dificuldade súbita em respirar, falta de ar, tosse ou febre. Isto pode levar a danos permanentes. O seu médico pode querer parar o tratamento com Lazcluze se desenvolver este efeito indesejável.
- Sinais de inflamação da córnea (parte da frente do olho), como vermelhidão no olho, dor no olho, problemas de visão ou sensibilidade à luz.
- Problemas oculares - tais como problemas na visão ou crescimento das pestanas.

Informe imediatamente o seu médico se sentir os efeitos indesejáveis graves referidos acima.

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver outros efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- problemas nas unhas
- sinais de uma reação à perfusão de amivantamab
- níveis baixos da proteína “albumina” no sangue
- toxicidade no fígado
- inchaço provocado por uma acumulação de líquido no organismo
- feridas na boca
- lesões nos nervos que podem causar formigueiro, dormência, dor ou perda da sensação de dor
- sensação de estar muito cansado
- diarreia
- prisão de ventre
- diminuição do apetite
- níveis baixos de cálcio no sangue
- enjoos
- espasmos musculares
- níveis baixos de potássio no sangue
- tonturas
- dores musculares
- vômitos
- febre

- dor de estômago.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorroidas
- vermelhidão, inchaço, descamação ou sensibilidade ao toque, principalmente nas mãos ou nos pés
- níveis baixos de magnésio no sangue
- erupção cutânea com comichão (urticária).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lazcluze

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente (blister, carteira interior, carteira exterior, frasco e embalagem), após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lazcluze

- A substância ativa é lazertinib (sob a forma de mesilato mono-hidratado). Cada comprimido revestido por película de 80 mg contém 80 mg de lazertinib. Cada comprimido revestido por película de 240 mg contém 240 mg de lazertinib.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: sílica coloidal hidrofóbica, croscarmellose sódica (E468), celulose microcristalina (E460 (i)), manitol (E421) e estearato de magnésio (E572). Ver secção 2 “Lazcluze contém sódio”.
Revestimento por película: copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico (E1209), álcool polivinílico (E1203), monocaprilocaprato de glicerilo tipo I (E471), dióxido de titânio (E171) e talco (E553b). Cada comprimido de 80 mg contém também óxido de ferro amarelo (E172). Cada comprimido de 240 mg contém também óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Lazcluze e conteúdo da embalagem

Lazcluze 80 mg é fornecido na forma de comprimidos revestidos por película amarelos, ovais, com 14 mm de comprimento, com a gravação “LZ” num dos lados e “80” no outro lado. Lazcluze 80 mg está disponível na forma de embalagens de 56 comprimidos revestidos por película (duas carteiras de cartão, com 28 comprimidos cada) ou frascos de 60 ou 90 comprimidos.

Lazcluze 240 mg é fornecido na forma de comprimidos revestidos por película roxo-avermelhados, ovais, com 20 mm de comprimento, com a gravação “LZ” num dos lados e “240” no outro lado. Lazcluze 240 mg está disponível na forma de embalagens de 14 comprimidos revestidos por película

(uma carteira de cartão, com 14 comprimidos), embalagens de 28 comprimidos revestidos por película (duas carteiras de cartão, com 14 comprimidos cada) ou frascos de 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

Espanha

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.