

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete

Rumene 14-milimetrске ovalne tablete z vtisnjeno oznako "LZ" na eni strani in "80" na drugi.

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete

Rdečkasto škrlatne 20-milimetrске ovalne tablete z vtisnjeno oznako "LZ" na eni strani in "240" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lazcluze je v kombinaciji z amivantamabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC - non small cell lung cancer) z mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lazcluze mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lazcluze je treba z validirano testno metodo ugotoviti pozitiven status mutacije gena za EGFR v vzorcih tumorskega tkiva ali plazme. Če v vzorcu plazme ni bila odkrita nobena mutacija, je treba tumorsko tkivo testirati, če je na voljo dovolj velik in kakovosten vzorec, zaradi možnosti lažno negativnih rezultatov s plazemskim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Lazcluze je 240 mg enkrat na dan v kombinaciji z amivantamabom.

Zdravilo Lazcluze je priporočljivo dati kadar koli pred amivantamabom, kadar ju bolnik prejema na isti dan. Za informacije o priporočenem odmerjanju amivantamaba glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za amivantamab.

Venski trombembolični dogodki (VTE) pri sočasni uporabi z amivantamabom

Ob uvedbi zdravljenja je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom uporabiti profilaktične antikoagulate za preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE). Bolniki naj skladno s kliničnimi smernicami prejemajo profilaktične odmerke neposredno delujočega peroralnega antikoagulanta (DOAC - direct acting oral anticoagulant) ali nizkomolekularnega heparina (LMWH - low-molecular weight heparin). Uporaba antagonistov vitamina K ni priporočljiva.

Kožne in nohtne reakcije

Bolnikom je treba naročiti, naj omejijo izpostavljanje soncu med zdravljenjem in 2 meseca po zaključku kombiniranega zdravljenja z zdravilom Lazcluze. Za suhe predele je priporočljiva uporaba emolientne (negovalne) kreme brez alkohola. Za več informacij o profilaksi kožnih ali nohtnih reakcij glejte poglavje 4.4.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka zdravila Lazcluze, ga lahko prejme v naslednjih 12 urah. Če mine več kot 12 ur od časa, ko bi moral prejeti odmerek, bolnik **ne sme** prejeti izpuščenega odmerka, naslednji odmerek pa mora prejeti po običajnem razporedu.

Prilagajanje odmerka

V preglednici 1 so navedena priporočena zmanjšanja odmerka v primeru neželenih učinkov.

Preglednica 1: Priporočena zmanjšanja odmerka zdravila Lazcluze v primeru neželenih učinkov

Zmanjšanje odmerka	Priporočeni odmerek
začetni odmerek	240 mg enkrat na dan
1. zmanjšanje odmerka	160 mg enkrat na dan
2. zmanjšanje odmerka	80 mg enkrat na dan
3. zmanjšanje odmerka	ukinite zdravilo Lazcluze

Prilagajanje odmerka v primeru posameznih neželenih učinkov je prikazano v preglednici 2.

Za informacije o prilagajanju odmerka amivantamaba glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za amivantamab.

Preglednica 2: Priporočene spremembe odmerkov zdravila Lazcluze in amivantamaba v primeru neželenih učinkov*

Neželeni učinek	Izraženost	Sprememba odmerka
Intersticijska bolezen pljuč (ILD)/pnevmonitis	katere koli stopnje	- V primeru suma na ILD/pnevmonitis začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba. - Če sta ILD/pnevmonitis potrjena, odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba dokončno ukinite.
Venski tromboembolični (VTE) dogodki (glejte poglavje 4.4)	dogodki s klinično nestabilnostjo (npr. dihalna odpoved ali disfunkcija srca)	Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba, dokler bolnik ni klinično stabilen. Po stabilizaciji je ponovno mogoče uvesti obe zdravili z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo.
	ponovitev VTE dogodka kljub terapevtskim odmerkom antikoagulantov	Dokončno ukinite amivantamab. Zdravljenje z zdravilom Lazcluze lahko nadaljujete z enakim odmerkom.
Kožne in nohtne reakcije (glejte poglavje 4.4)	1. stopnja	- Uvesti je treba podporno zdravljenje. - Po 2 tednih ponovno ocenite stanje.
	2. stopnja	- Uvesti je treba podporno zdravljenje. - Če po 2 tednih ni izboljšanja, je treba zmanjšati odmerek amivantamaba in nadaljevati odmerjanje zdravila Lazcluze. - Stanje ponovno ocenite vsaka 2 tedna: če ni izboljšanja, zmanjšajte odmerek zdravila Lazcluze, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 1 (preglednica 1).
	3. stopnja	- Uvesti je treba podporno zdravljenje. - Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba. - Po izboljšanju do stopnje ≤ 2 lahko obe zdravili ponovno uvedete z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo ali razmislite o zmanjšanju odmerkov, pri čemer je najbolje najprej zmanjšati odmerek amivantamaba. - Če v 2 tednih ne pride do izboljšanja, dokončno ukinite zdravilo Lazcluze in amivantamab.

	4. stopnja (vključno s hudimi oblikami kožnih bolezni z mehurji, mehurčki ali luščenjem, kot je toksična epidermalna nekroliza)	• Dokončno ukinite amivantamab in začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze. • Z odmerjanjem zdravila Lazcluze počakajte do izboljšanja do stopnje ≤ 2 ali izhodiščnega stanja. • Po izboljšanju do stopnje ≤ 2 lahko zdravilo Lazcluze ponovno uvedete z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo.
Hepatotoksičnost	stopnja 3-4	• Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba. • Po izboljšanju do stopnje ≤ 1 lahko obe zdravili ponovno uvedete z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo ali razmislite o zmanjšanju odmerkov, pri čemer je najbolje najprej zmanjšati odmerek amivantamaba.
Parestezija	stopnja 3-4	• Uvesti je treba podporno zdravljenje. • Z odmerjanjem zdravila Lazcluze počakajte do izboljšanja do stopnje ≤ 1 ali izhodiščnega stanja. Zdravilo Lazcluze lahko ponovno uvedete z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo ali razmislite o zmanjšanju odmerka. • Če v 4 tednih ne pride do izboljšanja, razmislite o dokončni ukinitvi zdravila Lazcluze.
Driska	3. stopnja	• Uvesti je treba podporno zdravljenje. • Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba. • Po izboljšanju do stopnje ≤ 1 lahko obe zdravili ponovno uvedete z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo ali razmislite o zmanjšanju odmerkov, pri čemer je najbolje najprej zmanjšati odmerek amivantamaba.

	4. stopnja	• Uvesti je treba podporno zdravljenje. • Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba. • Po izboljšanju do stopnje ≤ 1 obe zdravili ponovno uvedite z zmanjšanim odmerkom, pri čemer je najbolje najprej zmanjšati odmerek amivantamaba.
Stomatitis	stopnja 3-4	• Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba. • Po izboljšanju do stopnje ≤ 2 lahko obe zdravili ponovno uvedete z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo ali razmislite o zmanjšanju odmerkov, pri čemer je najbolje najprej zmanjšati odmerek amivantamaba.
Drugi neželeni učinki	stopnja 3-4	• Začasno prekinite odmerjanje zdravila Lazcluze in amivantamaba, dokler se neželeni učinek ne umiri do stopnje ≤ 1 ali izhodiščnega stanja. • Ponovno uvedite eno ali obe zdravili, pri čemer je najbolje, da najprej uvedete zdravilo Lazcluze z zmanjšanim odmerkom, razen če obstaja utemeljen sum, da je neželeni učinek povezan z zdravilom Lazcluze. • Če v 4 tednih ne pride do izboljšanja, razmislite o dokončni ukinitvi zdravila Lazcluze in amivantamaba.

* Za informacije o priporočenem odmerku amivantamaba glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za amivantamab.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Populacijske farmakokinetične analize (PK) kažejo, da odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic. Podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so omejeni. Podatki farmakokinetične analize lazertiniba pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo niso znani. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatki farmakokinetične analize lazertiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso znani. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Lazertinib ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč.

Način uporabe

Zdravilo Lazcluze je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele, lahko se jih jemlje skupaj s hrano ali brez. Tablet se ne sme drobiti, lomiti ali žvečiti.

Če kadar koli po zaužitju zdravila Lazcluze pride do bruhanja, je treba naslednji odmerek vzeti naslednji dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli lazertinib in amivantamab, so poročali o intersticijski bolezni pljuč (ILD - interstitial lung disease) ali neželenih učinkih podobnih ILD (npr. pnevmonitisu), vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolniki z anamnezo ILD, ILD povzročeno z zdravili, radiacijskim pnevmonitisom, zaradi katerega so potrebovali zdravljenje s steroidi, ali bolniki z znaki klinično aktivne ILD niso bili vključeni v osnovno klinično študijo.

Bolnike je treba spremljati glede simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. dispneja, kašelj, povišana telesna temperatura). Če se pojavijo simptomi, je treba zdravljenje z zdravilom Lazcluze prekiniti do preiskave teh simptomov. Sum na ILD ali neželene učinke podobne ILD je treba oceniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih s potrjeno ILD ali neželenimi učinki, podobnimi ILD je treba zdravljenje z zdravilom Lazcluze trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Venski tromboembolični dogodki (VTE)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom, so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih (VTE), vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolniki naj skladno s kliničnimi smernicami prejema profilaktične odmerke bodisi neposredno delujočega peroralnega antikoagulant (DOAC) ali nizkomolekularnega heparina (LMWH). Uporaba antagonistov vitamina K ni priporočljiva.

Spremljati je treba znake in simptome VTE dogodkov. Bolnike, pri katerih pride do VTE dogodka, je treba zdraviti z antikoagulant v skladu s klinično indikacijo. Pri VTE dogodkih, ki so povezani s klinično nestabilnostjo, je treba zdravljenje prekiniti, dokler bolnik ni klinično stabilen. Po stabilizaciji je ponovno mogoče uvesti obe zdravili z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo.

Če pride do ponovitve kljub ustreznim odmerkom antikoagulantov, je treba amivantamab trajno ukiniti. Zdravljenje z zdravilom Lazcluze je mogoče nadaljevati z enakim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Kožne in nohtne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z lazertinibom v kombinaciji z amivantamabom, so se pojavili izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suha koža (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj omejijo izpostavljanje soncu med in 2 meseca po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Lazcluze. Priporočljiva so zaščitna oblačila in uporaba kreme za sončenje z zaščito UVA/UVB širokega spektra. Za suhe predele je priporočena uporaba emolientne (negovalne) kreme brez alkohola. Razmisliti je treba o profilaktičnem pristopu za preprečevanje pojava izpuščaja. To vključuje profilaktično zdravljenje s peroralnimi antibiotiki (kot sta doksiciklin ali minociklin 100 mg dvakrat na dan), ki se začne 1. dan in se nadaljuje prvih 12 tednov zdravljenja. Po zaključku zdravljenja s peroralnimi antibiotiki pa se naslednjih 9 mesecev zdravljenja uporablja lokalni antibiotični losjon za lasišče (npr. klindamicin 1%). Za kožo obraza in celega telesa (razen lasišča) je treba uporabiti nekomedogeno vlažilno kremo, za umivanje rok in stopal pa raztopino klorheksidina; oboje se začne uporabljati 1. dan in nadaljuje prvih 12 mesecev zdravljenja.

Priporočljivo je, da ima bolnik v času začetnega odmerjanja na voljo recept za dodatne lokalne in/ali peroralne antibiotike in lokalne kortikosteroide, da se čim bolj zmanjša morebitna zamuda pri reaktivnem zdravljenju, če se kljub profilaktičnemu zdravljenju pojavi izpuščaj. Če se pojavijo kožne ali nohtne reakcije, je treba uporabiti lokalne kortikosteroide ter lokalne in/ali peroralne antibiotike. Pri neželenih učinkih 3. stopnje ali slabem prenašanju neželenih učinkov 2. stopnje je treba uporabiti tudi sistemske antibiotike in peroralne steroide, razmisliti pa je treba tudi o posvetu z dermatologom. Glede na resnost je treba razmisliti o zmanjšanju, prekinitvi ali dokončni ukinitvi odmerka zdravila Lazcluze (glejte poglavje 4.2).

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z lazertinibom v kombinaciji z amivantamabom, so se pojavile očne bolezni, vključno s keratitisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike s poslabšanjem očesnih simptomov je treba nemudoma napotiti k oftalmologu, hkrati pa morajo prenehati z uporabo kontaktnih leč, dokler se simptomi ne ocenijo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Močni induktorji CYP3A4 lahko znižajo koncentracijo lazertiniba v plazmi. Lazertinib lahko zviša koncentracije substratov CYP3A4 in BCRP v plazmi.

Učinkovine, ki lahko vplivajo na koncentracijo lazertiniba v plazmi

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina (močnega induktorja CYP3A4) je pri zdravih preiskovancih znižala C_{max} lazertiniba za 72% in AUC za 83%. Sočasni uporabi zdravila Lazcluze skupaj z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so karbamazepin, fenitoin, rifampicin, šentjanževka) se je treba izogibati. Tudi sočasna uporaba zdravila Lazcluze z zmernimi induktorji CYP3A4 (kot so bosentan, efavirenz, modafinil) lahko zniža koncentracijo lazertiniba v plazmi, zato je pri uporabi zmernih induktorjev CYP3A4 potrebna previdnost.

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A4) je pri zdravih preiskovancih zvišala C_{max} lazertiniba za 1,19-krat in AUC za 1,46-krat. Pri uporabi zdravila Lazcluze skupaj z zaviralci CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Zdravila, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline

Pri sočasni uporabi zdravil, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline, (zaviralci protonske črpalke in antagonisti histaminskih receptorjev H_2) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lazertiniba. Pri sočasni uporabi zdravila Lazcluze in zdravil, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Učinkovine, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Lazcluze

Substrati CYP3A4

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 160 mg zdravila Lazcluze enkrat na dan je zvišala C_{max} midazolama (substrata CYP3A4) za 1,39-krat in AUC midazolama za 1,47-krat. Pri uporabi učinkovin, ki imajo ozko terapevtsko okno in so substrati CYP3A4, (npr. ciklosporin, everolimus, pimoziid, kinidin, sirolimus, takrolimus) je potrebna previdnost, saj lazertinib lahko zviša njihovo koncentracijo v plazmi.

Substrati BCRP

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 160 mg zdravila Lazcluze enkrat na dan je zvišala C_{max} rosuvastatina (substrata BCRP) za 2,24-krat in AUC rosuvastatina za 2,02-krat. Pri uporabi učinkovin, ki imajo ozko terapevtsko okno in so substrati BCRP, (npr. sunitinib) je potrebna previdnost, saj lazertinib lahko zviša njihovo koncentracijo v plazmi.

Substrati CYP1A2

Indukcije CYP1A2 ni mogoče izključiti. Zato je pri sočasni uporabi s substrati CYP1A2 (npr. tizanidin) potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po zdravljenju.

Bolnikom moškega spola, katerih partnerke so v rodni dobi, je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo (npr. kondom) in naj ne darujejo ali shranjujejo sperme v času zdravljenja in še 3 tedne po prejemu zadnjega odmerka lazertiniba.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lazertiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (zmanjšano embrionalno preživetje in manjšo telesno maso ploda) (glejte poglavje 5.3). Glede na njegov mehanizem delovanja in podatke študij na živalih lahko lazertinib škoduje plodu, če ga prejemajo nosečnice. Lazertiniba se ne sme uporabljati v času nosečnosti, razen če koristi zdravljenja za mater pretehtajo možna tveganja za plod. Če bolnica zanosi v času zdravljenja s tem zdravilom, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se lazertinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko oziroma ali vplivajo na nastajanje materinega mleka. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba bolnicam svetovati, naj ne dojijo v času zdravljenja in še 3 tedne po prejemu zadnjega odmerka lazertiniba.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Lazcluze na plodnost pri človeku ni. Rezultati študij na živalih so pokazali, da lazertinib vpliva na reproduktivne organe pri samicah (zmanjšano število estrusnih ciklusov in rumenih teles) in samcih (degenerativne spremembe v testisih) ter lahko zmanjša plodnost tako pri samcih kot samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lazcluze ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih pojavijo z zdravljenjem povezani simptomi (na primer utrujenost), ki vplivajo na njihovo sposobnost koncentracije in reagiranja, je priporočljivo, da ne vozijo in upravljajo strojev, dokler učinek ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje so bili izpuščaj (89%), toksični učinki na nohtih (71%), infuzijska reakcija (amivantamab) (63%), hipoalbuminemija (amivantamab) (48%), hepatotoksičnost (47%), edem (amivantamab) (47%), stomatitis (43%), venski tromboembolizem (37%), parestezija (34%), utrujenost (32%), obstipacija (29%), driska (29%), suha koža (26%), zmanjšan apetit (24%), pruritus (24%), hipokalcemija (21%), druge očesne bolezni (21%) in navzea (21%).

Med najpogostejšimi resnimi neželenimi učinki so bili venski tromboembolizem (11%), pljučnica (4,0%), izpuščaj (3,1%), intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis (2,9%), COVID-19 (2,4%), hepatotoksičnost (2,4%), plevralni izliv (2,1%), infuzijska reakcija (amivantamab) (2,1%), odpoved dihanja (1,4%), utrujenost (1,2%), edemi (amivantamab) (1,2%), hipoalbuminemija (amivantamab) (1,2%) in hiponatriemija (1,2%).

Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih so bolniki, ki so prejeli zdravilo Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom, prekinili zdravljenje s katerim od obeh zdravil, so bili izpuščaj (6%), infuzijska reakcija (amivantamab) (4,5%), toksični učinki na nohtih (3,6%), intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis (2,9%), venski tromboembolizem (2,9%), pljučnica (1,9%) in edem (amivantamab) (1,7%).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom.

Podatki odražajo izpostavljenost lazertinibu pri 421 bolnikih, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom v študiji MARIPOSA. Mediano trajanje izpostavljenosti lazertinibu je bilo 18,5 meseca (od 0,2 do 31,4 meseca).

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so spodaj navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom

Organski sistem neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Katerakoli stopnja (%)	Stopnja 3-4 (%)
Presnovne in prehranske motnje			
hipoalbuminemija ^{a, b}	zelo pogosti	48	5
zmanjšan apetit		24	1,0
hipokalcemija		21	2,1
hipokaliemija		14	3,1
hipomagneziemija	pogosti	5	0
Bolezni živčevja			
parestezija ^a	zelo pogosti	34	1,7
omotičnost ^a		13	0
Očesne bolezni			
druge očesne bolezni ^a	zelo pogosti	21	0,5
okvara vida ^a	pogosti	4,5	0
keratitis		2,6	0,5
rast trepalnic ^a		1,9	0
Žilne bolezni			
venski tromboembolizem ^a	zelo pogosti	37	11
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis ^a	pogosti	3,1	1,2
Bolezni prebavil			
stomatitis ^a	zelo pogosti	43	2,4
driska		21	2,1
zaprtje		29	0
navzea		21	1,2
bruhanje		12	0,5
bolečine v trebuhu ^a		11	0
hemoroidi	pogosti	10	0,2
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
hepatotoksičnost ^a	zelo pogosti	47	9
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj ^a	zelo pogosti	89	27
toksični učinki na nohtih ^a		71	11
suha koža ^a		26	1,0
pruritus		24	0,5
sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije	pogosti	6	0,2
urikarija		1,2	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišični krči	zelo pogosti	17	0,5
mialgija		13	0,7
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem ^{a, b}	zelo pogosti	4,7	2,9
utrujenost ^a		32	3,8
pireksija		12	0
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
infuzijska reakcija ^b	zelo pogosti	63	6

^a združeni izrazi

^b velja samo za amivantamab

Opis izbranih neželenih učinkov

Venski trombembolizem

O venskih trombemboličnih dogodkih (VTE), vključno z globoko vensko trombozo (14,5%) in pljučno embolijo (17,3%), so poročali pri 37% bolnikov, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, do dogodkov 3.-4. stopnje je prišlo pri 11% bolnikov, do smrti pa pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom. Za več informacij o profilaktični uporabi antikoagulantov in zdravljenju VTE dogodkov glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Pri bolnikih, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom, je bil mediani čas do nastopa VTE dogodka 84 dni. Do VTE dogodkov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje s katerim od obeh zdravil, je prišlo pri 2,9% bolnikov.

Intersticijska bolezen pljuč (ILD - interstitial lung disease)/pnevmonitis

O intersticijski bolezni pljuč ali neželenih učinkih podobnih ILD (npr. pnevmonitisu) so poročali tako pri uporabi lazertiniba v kombinaciji z amivantamabom kot pri uporabi drugih zaviralcev EGFR. O ILD ali pnevmonitisu so poročali pri 3,1% bolnikov, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom, vključno s smrtnimi primeri pri 0,2% bolnikov. Bolniki z anamnezo ILD, ILD povzročeno z zdravljenjem, radiacijskim pnevmonitisom, zaradi katerega so potrebovali zdravljenje s steroidi, ali bolniki z znaki klinično aktivne ILD, niso bili vključeni v klinično študijo (glejte poglavje 4.4).

Kožne in nohtne reakcije

Pri bolnikih so opazili izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suho kožo. Izpuščaj se je pojavil pri 89% bolnikov, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 27% bolnikov pa so se pojavili izpuščaji 3. stopnje. Izpuščaj, ki je privedel do prekinitve zdravljenja s katerim od obeh zdravil, se je pojavil pri 6% bolnikov. Izpuščaj se je običajno pojavil v prvih 4 tednih zdravljenja z medianim časom do nastopa 14 dni. Toksični učinki na nohtih so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z lazertinibom v kombinaciji z amivantamabom. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 11% bolnikov so se pojavili toksični učinki na nohtih 3. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom, so se pojavljale očesne bolezni, vključno s keratitisom (2,6%). Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili še rast trepalnic, okvara vida in druge očesne bolezni. Večina dogodkov je bila 1.-2. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Hepatotoksičnost

Reakcije povezane s hepatotoksičnostjo so se pojavile pri 47% bolnikov, zdravljenih z lazertinibom v kombinaciji z amivantamabom. Večina primerov je bila 1.-2. stopnje, do dogodkov 3.-4. stopnje pa je prišlo pri 9% bolnikov. Večina dogodkov je bila povezana z zvišanjem serumskih aminotransferaz (36% zvišanje alanin aminotransferaze in 29% zvišanje aspartat aminotransferaze). Večina bolnikov z zvišanimi koncentracijami aminotransferaz je lahko nadaljevala študijsko zdravljenje brez sprememb v odmerjanju študijskih zdravil, pri manjšem številu bolnikov pa je bilo treba prekiniti zdravljenje ali zmanjšati odmerek. V kliničnih študijah ni bilo nobenega primera odpovedi jeter ali smrti zaradi hepatotoksičnosti.

Parestezija

Do parestezije je prišlo pri 34% bolnikov, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom. Večina primerov je bila 1.-2. stopnje, do parestezije 3. stopnje je prišlo pri 1,7% bolnikov. Pri večini bolnikov je parestezija izzvenela po prekinitvi odmerjanja ali zmanjšanju odmerka.

Stomatitis

Stomatitis se je pojavil pri 43% bolnikov, ki so prejeli lazertinib v kombinaciji z amivantamabom. Večina primerov je bila 1.-2. stopnje, stomatitis 3. stopnje se je pojavil pri 2,4% bolnikov.

Driska

Driska se je pojavila pri 29% bolnikov, zdravljenih z lazertinibom v kombinaciji z amivantamabom. Večina primerov je bila 1.-2. stopnje, driska 3. stopnje pa se je pojavila pri 2,1% bolnikov.

Posebne populacije

Starejši

Na voljo je malo kliničnih podatkov o uporabi lazertiniba pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.1). Pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) je bilo dogodkov 3. ali višje stopnje več kot pri bolnikih, ki so bili stari < 65 let (81% v primerjavi s 70%). Medtem ko sta bili pogostnosti prekinitve oziroma zmanjšanje odmerka pri obeh skupinah podobni, je bila pogostnost neželenih dogodkov, zaradi katerih je bilo treba odmerjanje prekiniti, večja pri bolnikih, starih ≥ 65 let, kot pri bolnikih, starih < 65 let (47% v primerjavi s 25%).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Lazcluze ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Lazcluze prekiniti in uvesti splošne podpirne ukrepe. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EB09.

Mehanizem delovanja

Lazertinib je ireverzibilen zaviralec tirozin kinaze EGFR. Selektivno zavira primarne aktivirajoče EGFR mutacije (delecije v eksonu 19 in substitucijo L858R v eksonu 21) ter rezistenčno mutacijo T790M v genu za EGFR, medtem ko je manj aktiven proti divjemu tipu EGFR.

Farmakodinamični učinki

Po podatkih analize odziva na izpostavljenost za oceno varnosti se je pri paresteziji in stomatitisu kazal trend rastoče pojavnosti z večanjem izpostavljenosti lazertinibu.

Elektrofiziologija srca

Potencial lazertiniba za podaljševanje intervala QTc so ovrednotili z analizo povezanosti odziva in izpostavljenosti (E-R analiza - exposure-response analysis), ki so jo izvedli s kliničnimi podatki 243 bolnikov z NSCLC, ki so prejeli odmerke 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 240 mg ali 320 mg lazertiniba enkrat na dan v študiji faze 1/II. Rezultati E-R analize niso pokazali klinično pomembne povezanosti med koncentracijo lazertiniba v plazmi in spremembo intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

MARIPOSA je randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana multicentrična študija faze 3, v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom v primerjavi z uporabo osimertiniba v monoterapiji v prvi liniji zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR mutacijami, ki jih ni bilo mogoče zdraviti kurativno. V vzorcih bolnikov je morala biti prisotna ena od dveh pogostih EGFR mutacij (delecija v eksonu 19 ali substitucija L858R v eksonu 21), kar so ugotavljali z lokalnim testiranjem. Pri vseh bolnikih so lokalno testirali vzorce tumorja (94%) in/ali plazme (6%) za ugotavljanje statusa mutacij EGFR: delecije v eksonu 19 in/ali substitucije L858R v eksonu 21 z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) pri 65% bolnikov in s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) pri 35% bolnikov.

Skupno so (v razmerju 2:2:1) randomizirali 1074 bolnikov na prejemanje zdravila Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom ali osimertiniba v monoterapiji ali zdravila Lazcluze v monoterapiji do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravilo Lazcluze so prejeli v odmerku 240 mg peroralno enkrat na dan. Amivantamab so prejeli intravensko v odmerku 1050 mg (pri bolnikih < 80 kg) ali 1400 mg (pri bolnikih ≥ 80 kg) enkrat tedensko 4 tedne, nato vsaka 2 tedna z začetkom v 5. tednu. Osimertinib so prejeli v odmerku 80 mg peroralno enkrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana glede na vrsto EGFR mutacije (delecija v eksonu 19 ali substitucija L858R v eksonu 21), raso (azijska ali neazijska) in anamnezo možganskih metastaz (da ali ne).

Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile enakovredno zastopane med študijskimi skupinami. Mediana starost je bila 63 let (od 25 do 88), 45% bolnikov je bilo starih ≥ 65 let in 11% ≥ 75 let. 62% bolnikov je bilo ženskega spola in 59% jih je bilo azijske rase, 38% pa belcev. Izhodiščna ocena stanja zmogljivosti ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) je bila 0 (34%) ali 1 (66%). 69% bolnikov ni nikoli kadilo; 41% jih je predhodno že imelo možganske metastaze in 90% jih je imelo raka v IV. stadiju ob postavitvi diagnoze. Med EGFR mutacijami je bilo 60% delecij v eksonu 19, 40% pa substitucij L858R v eksonu 21.

Zdravilo Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom je povzročilo statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) po oceni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review).

Rezultati učinkovitosti uporabe zdravila Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom so prikazani v preglednici 4 in na slikah 1 in 2.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v študiji MARIPOSA

	zdravilo Lazcluze + amivantamab (N=429)	osimertinib (N=429)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^a		
Število dogodkov	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ); vrednost p	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Celokupno preživetje (OS – overall survival)		
Število dogodkov	142 (33%)	177 (41%)
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	NE (NE, NE)	37,3 (32,5; NE)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ); vrednost p ^b	0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185	
Stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate)^{a, c}		
ORR % (95-odstotni IZ)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Trajanje odziva (DOR - duration of response)^{a, c}		
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = slepi neodvisni centralni pregled (blinded independent central review); IZ = interval zaupanja; NE = ocena ni mogoča (not estimable)

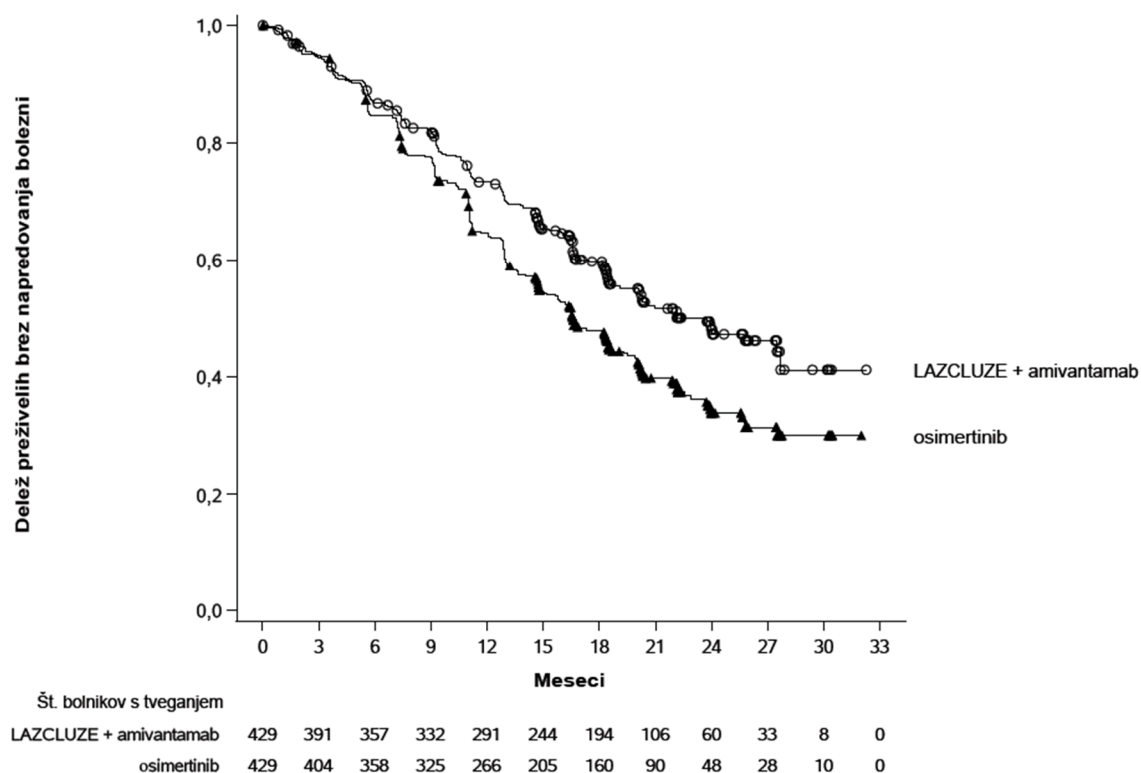
Rezultati PFS izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 11. avgusta 2023 z medianim trajanjem spremljanja 22,0 meseca. Rezultati OS, ORR in DOR izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 13. maja 2024 z medianim trajanjem spremljanja 31,3 meseca.

^a Ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST v1.1.

^b Vrednost p za primerjavo z dvostransko stopnjo značilnosti 0,00001, kar pomeni, da rezultati OS ne dosegaajo statistične značilnosti do zadnje vmesne analize.

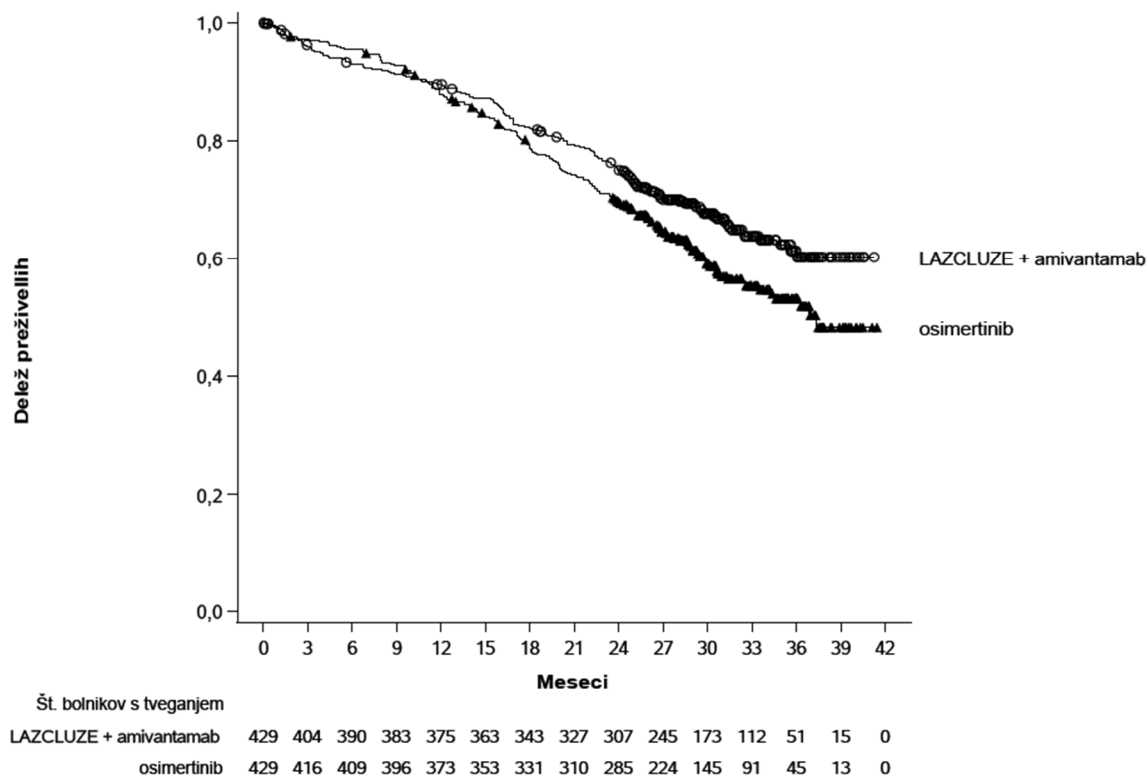
^c Pri bolnikih s potrjenim odzivom.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni BICR pri predhodno zdravljenih bolnikih z NSCLC



Posodobljeno razmerje ogroženosti (HR) za celokupno preživetje (OS) po medianem trajanju spremljanja približno 31 mesecev je bilo 0,77 (95-odstotni IZ: 0,61; 0,96; p=0,0185). Glede na dvostransko stopnjo značilnosti 0,00001 ta rezultat ni statistično značilen.

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) pri predhodno nezdravljenih bolnikih z NSCLC



V študiji MARIPOSA sta bila vnaprej opredeljena cilja opazovanja stopnja objektivnega intrakranialnega odziva (intrakranialna ORR) in trajanje intrakranialnega odziva (DOR). V podskupini bolnikov s prisotnimi intrakranialnimi lezijami ob izhodišču so z uporabo kombinacije zdravila Lazcluze in amivantamaba dosegli podobno stopnjo objektivnega intrakranialnega odziva (ORR) kot v kontrolni skupini. Po protokolu so vsi bolniki v študiji MARIPOSA opravili serijsko magnetnoresonančno (MR) slikanje možganov za oceno intrakranialnega odziva in trajanja tega odziva. Rezultati so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5: Intrakranialna ORR in DOR po oceni BICR pri bolnikih s prisotnimi intrakranialnimi lezijami ob izhodišču

	zdravilo Lazcluze + amivantamab (N=180)	osimertinib (N=186)
Ocena intrakranialnega tumorskega odziva		
intrakranialna ORR (popolni odziv + delni odziv), % (95-odstotni IZ)	77% (70%, 83%)	77% (71%, 83%)
popolni odziv	63%	59%
Trajanje intrakranialnega odziva DOR		
mediana, meseci (95-odstotni IZ)	NE (21,4; NE)	24,4 (22,1; 31,2)

IZ = interval zaupanja; NE = ocena ni mogoča (not estimable)

Rezultati intrakranialne ORR in DOR izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 13. maja 2024 z medianim trajanjem spremljanja 31,3 meseca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lazcluze za vse podskupine pediatrične populacije pri nedrobnoceličnem raku pljuč.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem dajanju enkratnih in večkratnih odmerkov enkrat na dan se najvišja koncentracija lazertiniba v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije v plazmi (AUC) povečujeta približno sorazmerno z večanjem odmerka v okviru od 20 mg do 320 mg.

Plazemska izpostavljenost lazertinibu je stanje dinamičnega ravnovesja dosegla po 15 dneh odmerjanja enkrat na dan, pri čemer so pri odmerjanju 240 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja izmerili približno 2-kratno kopičenje.

Plazemska izpostavljenost lazertinibu je bila podobna kot pri odmerjanju lazertiniba v kombinaciji z amivantamabom in pri odmerjanju v monoterapiji.

Absorpcija

Po odmerjanju enkratnega odmerka je bil mediani čas za doseganje C_{max} primerljiv s časom za doseganje C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja in je znašal od 2 do 4 ure.

Po odmerjanju 240 mg lazertiniba skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob (800~1000 kcal, vsebnost maščob približno 50%) sta bili C_{max} in AUC lazertiniba podobni kot pri odmerjanju na tešče, kar pomeni, da je lazertinib mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Lazertinib se obsežno porazdeli s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 4264 l (koeficient variacije (KV) 43,2%) pri odmerku 240 mg. Povprečna vezava lazertiniba na beljakovine v plazmi je pri človeku približno 99,2% (KV 0,13%). Lazertinib se je kovalentno vezal na humane beljakovine v krvi in plazmi po peroralnem odmerjanju in pri inkubaciji *in vitro*.

Biotransformacija

Lazertinib se presnavlja predvsem s konjugacijo z glutationom bodisi encimsko z glutation S-transferazo (GST) ali neencimsko, pa tudi s CYP3A4. Najbolj zastopani presnovki so glutationski kataboliti, ki ne veljajo za klinično aktivne. Na plazemsko izpostavljenost lazertinibu vplivajo presnovni procesi, ki jih posreduje GSTM1, kar povzroči manjšo izpostavljenost (z manj kot 2-kratno razliko) pri bolnikih, pri katerih encim GSTM1 ni povsem odsoten (non-null GSTM1 status). Zaradi statusa GSTM1 prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Izločanje

Pri 240 mg odmerku je povprečni navidezni očistek lazertiniba 44,5 l/h (KV 29,5%), povprečni končni razpolovni čas pa 64,7 ure (KV 32,8%).

Izločanje iz telesa

Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega lazertiniba so približno 86% odmerka prestregli v blatu (< 5% v nespremenjeni obliki) in 4% v urinu (< 0,5% v nespremenjeni obliki).

Sočasno odmerjanje substratov prenašalcev OCT1 in UGT1A1

Sočasno odmerjanje večkratnih odmerkov zdravila Lazcluze ni zvišalo C_{max} oziroma povečalo AUC metformina (substrata OCT1). Zdravilo Lazcluze ne zavira OCT1.

Po podatkih študij *in vitro* lahko zdravilo Lazcluze zavira UGT1A1. Ker pa v kliničnih študijah zdravilo ni vplivalo na koncentracijo indirektnega bilirubina, ni pričakovati klinično pomembnih interakcij s substrati UGT1A1.

Posebne populacije

Starejši

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lazertiniba na podlagi starosti.

Okvara ledvic

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR - estimated glomerular filtration rate) od 15 do 89 ml/min prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Podatki o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 15 do 29 ml/min) so omejeni (n=3), vendar ni dokazov, da bi bilo pri teh bolnikih potrebno prilagajanje odmerka. O uporabi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (eGFR < 15 ml/min) ni podatkov.

Okvara jeter

Po podatkih klinične farmakološke študije zmerna okvara jeter (Child-Pugh razreda B) ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko enkratnega odmerka lazertiniba. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $\leq$ ZMN (zgornja meja normalnih vrednosti) in aspartat aminotransferaza (AST) > ZMN ali ZMN < celokupni bilirubin $\leq 1,5 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) ali z zmerno okvaro jeter ($1,5 \times$ ZMN < celokupni bilirubin $\leq 3 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST). O uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > $3 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) ni podatkov.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike lazertiniba pri pediatričnih bolnikih niso raziskali.

Druge populacije

Na podlagi spola, telesne mase, rase, etnične pripadnosti, izhodiščnih laboratorijskih vrednosti (očistka kreatinina, albuminov, alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze, aspartat aminotransferaze), ocene stanja zmogljivosti ECOG, vrste EGFR mutacije, stadija raka ob postavitvi diagnoze, predhodnih terapij, možganskih metastaz in anamneze kajenja niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lazertiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavna opažanja iz študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih lazertiniba na podganah in psih vključujejo vse od blage epitelijske atrofije do degenerativnih erozij, vnetja in nekroze, ki prizadenejo oči (atrofije roženice), kožo (tanka in groba dlaka, degeneracija dlačnega folikla, alopecija, ulkus), jetra (zvišane vrednosti jetrnih encimov, hipertrofija Kupfferjevih celic in hepatocelularna nekroza), pljuča (alveolarni makrofagni infiltrati, vnetje pljuč in hiperplazija pnevmocitov tipa II), ledvice (tubularna dilatacija, papilarna nekroza, zvišana vrednost dušika sečnine, kreatinina (samo pri samicah), anorganskih fosfatov in kalija), prebavila (ezofagealna epitelijska atrofija, sploščenje/zraščanje viloznih gub v duodenumu in jejunumu, tekoče blato), reproduktivni sistem (tubularna degeneracija testisov, hipospermija, zmanjšano število estrusnih ciklusov in rumenih teles, atrofija maternice in nožnice). Navedene spremembe so pri živalih opazili pri izpostavljenostih v velikosti 0,9-3,4-kratnika ocenjene izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek (240 mg), spremembe pa so v celoti ali deloma izzvenele v obdobju okrevanja. Srce je veljalo za tarčni

organ samo pri psih, spremembe pa so se pojavile pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile 7-krat večje od ravni izpostavljenosti, pričakovane pri priporočenem odmerku pri ljudeh.

Kancerogenost in mutagenost

Pri *in vitro* testu bakterijske mutagenosti, *in vitro* testu kromosomskih aberacij in *in vivo* mikronukleusnem testu pri podganah ni bilo znakov za genotoksičnost lazertiniba. Dolgotrajnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala lazertiniba niso izvajali.

Reprodukтивna toksičnost

Po podatkih študij na živalih lahko zdravljenje z lazertinibom zmanjšuje plodnost pri samcih in samicah. Pri podganah in psih so bile prisotne degenerativne spremembe v testisih, kar je pri psih po enomesečni izpostavljenosti lazertinibu pri klinično relevantnih ravneh izpostavljenosti povzročilo zmanjšano luminalno število semenčic. Pri podganah se je po najmanj enomesečni izpostavljenosti lazertinibu pri klinično relevantnih ravneh izpostavljenosti zmanjšalo število rumenih teles v jajčnikih. V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri samcih in samicah podgan je lazertinib inducirал zmanjšanje števila estrusnih ciklov, povečal pogostnost poimplantacijske izgube zarodka in zmanjšal število živorojenih mladičev v leglu pri odmerjanju, ki ni presegalo odmerne ravni za doseganje približka klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerjanju 240 mg.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so opazili razvojno toksičnost. Pri podganah so opazili zmanjšanje telesne mase ploda v povezavi s toksičnostjo za mater pri maternalni izpostavljenosti, ki je bila približno 4-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 240 mg. Pri kuncih so opazili povečano incidenco zraščanja lobanjskih kosti pri plodu (zraščanje zigomatičnega loka z odrastkom zgornje čeljustnice) pri maternalni izpostavljenosti, ki je bila precej manjša od klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 240 mg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidrofobni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat (E468)
mikrokristalna celuloza (E460 (i))
manitol (E421)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete

makrogol in polivinil alkohol, graftkopolimer (E1209)
polivinilalkohol (E1203)
glicerol monokaprilat monokaprinat tipa I (E471)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete

makrogol in polivinil alkohol, graftkopolimer (E1209)
polivinilalkohol (E1203)

glicerol monokaprilat monokaprinat tipa I (E471)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot

Pretisni omot s filmom iz polivinilklorida - polikloro-trifluoroetilena (PVC-PCTFE) in aluminijasto pretisno folijo.

- Ena škatla vsebuje 56 filmsko obloženih tablet (2 zloženci, vsaka vsebuje 28 tablet).

Plastenska

Bela neprozorna plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko vsebuje 60 ali 90 tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot

Pretisni omot s filmom iz polivinilklorida - polikloro-trifluoroetilena (PVC-PCTFE) in aluminijasto pretisno folijo.

- Ena škatla vsebuje 14 filmsko obloženih tablet (1 zloženska s 14 tabletami).
- Ena škatla vsebuje 28 filmsko obloženih tablet (2 zloženci, vsaka vsebuje 14 tablet).

Plastenska

Bela neprozorna plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1886/001
EU/1/24/1886/002
EU/1/24/1886/003
EU/1/24/1886/004
EU/1/24/1886/005
EU/1/24/1886/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZLOŽENKO 80 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lazcluze 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ZLOŽENKA 80 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 80 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

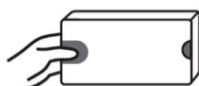
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

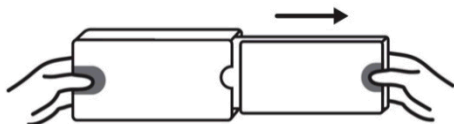
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lazcluze 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NOTRANJA ZLOŽENKA 80 mg

1. IME ZDRAVILA

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

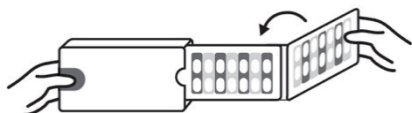
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

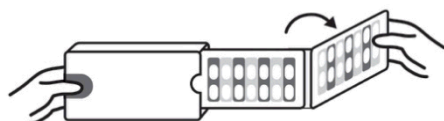
Lot

5. DRUGI PODATKI

Zapognite in zaprite.



Razprite zloženko.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 80 mg

1. IME ZDRAVILA

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZLOŽENKO 240 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/004 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/24/1886/005 (28 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lazcluze 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA 240 mg

1. IME ZDRAVILA

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložene tableta vsebuje 240 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

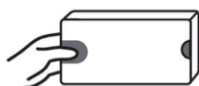
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet

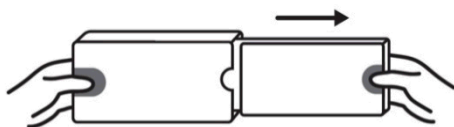
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/004 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/24/1886/005 (28 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lazcluze 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NOTRANJA ZLOŽENKA 240 mg

1. IME ZDRAVILA

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

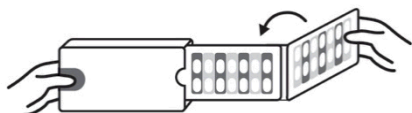
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

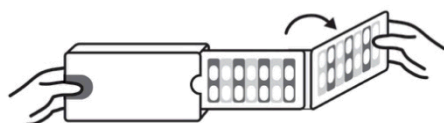
Lot

5. DRUGI PODATKI

Zapognite in zaprite.



Razprite zloženko.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 240 mg

1. IME ZDRAVILA

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO 80 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/002 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/24/1886/003 (90 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lazcluze 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 80 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 tablet
90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Janssen-Cilag International NV

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/002 (60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/24/1886/003 (90 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO 240 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lazcluze 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 240 mg****1. IME ZDRAVILA**

Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete
lazertinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 240 mg lazertiniba (v obliki mesilata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablete ne smete drobiti, lomiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Janssen-Cilag International NV

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1886/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lazcluze 80 mg filmsko obložene tablete Lazcluze 240 mg filmsko obložene tablete lazertinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lazcluze in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lazcluze
3. Kako jemati zdravilo Lazcluze
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lazcluze
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lazcluze in za kaj ga uporabljamo

Lazcluze je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino lazertinib. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci proteinskih kinaz.

Zdravilo Lazcluze se uporablja skupaj z amivantamabom, ki je drugo zdravilo proti raku, za zdravljenje odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični rak pljuč. Uporablja se, kadar je rak napredoval (je verjetno neozdravljiv) in ima prisotne določene spremembe (mutacije z delecijo v eksonu 19 ali substitucijo v eksonu 21) v genu z imenom *EGFR*.

Za amivantamab je na voljo ločeno navodilo za uporabo. Preberite tudi tega, preden začnete z zdravljenjem.

Gen *EGFR* omogoča tvorbo receptorja za epidermalni rastni faktor (to je proteina EGFR), ki je pomemben za rast in preživetje celic. Mutacije (spremembe) v genu *EGFR* povzročijo spremembe oblike tega proteina, kar pa lahko povzroči rast rakavih celic in njihovo širjenje po telesu. Učinkovina v zdravilu Lazcluze, lazertinib, deluje tako, da zavira nastanek okvarjenega proteina in s tem pomaga upočasniti ali ustaviti rast pljučnega raka, lahko pa pomaga tudi zmanjšati velikost tumorja. Lazertinib usmerjeno deluje proti tistim mutacijam za protein EGFR, za katere vemo, da povzročajo raka, medtem ko ima na normalne proteine EGFR manjši učinek.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lazcluze

Ne jemljite zdravila Lazcluze

- če ste alergični na lazertinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila Lazcluze posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lazcluze se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli vnetje pljuč (bolezen, ki jo imenujemo 'intersticijska bolezen pljuč' ali 'pnevmonitis').

Takoj obvestite zdravnika, če imate katero od naslednjih težav (za več informacij glejte podpoglavje 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4):

- Težave s kožo: za zmanjšanje tveganj za težave s kožo se med jemanjem tega zdravila izogibajte soncu, nosite zaščitna oblačila, nanesite kremo za sončenje in redno uporabljajte vlažilna sredstva za kožo in nohte in šampon proti prhljaju. S temi ukrepi boste morali nadaljevati še 2 meseca po prekinitvi zdravljenja. Če se pri vas pojavijo reakcije na koži v času zdravljenja, vam bo zdravnik morda priporočil, da začnete uporabljati eno ali več sredstev za preprečevanje težav s kožo, lahko vam bo predpisal eno ali več zdravil ali pa vas bo napotil k specialistu za kožne bolezni (dermatologu).
- Nenadne težave z dihanjem, kašelj ali zvišana telesna temperatura, ki lahko kažejo na vnetje pljuč. Stanje je lahko življenje ogrožajoče, zato vas mora zdravstveno osebje spremljati glede morebitnih simptomov.
- Pri sočasni uporabi z drugim zdravilom z imenom amivantamab se lahko pojavijo življenje ogrožajoči neželeni učinki (zaradi krvnih strdkov v venah). Zdravnik vam bo predpisal dodatna zdravila za preprečevanje krvnih strdkov med potekom zdravljenja in vas bo spremljal glede morebitnih simptomov.
- Težave z očmi: če imate težave z vidom ali bolečine v očeh, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če uporabljate kontaktne leče in imate kakršne koli nove očesne simptome, prenehajte z uporabo kontaktnih leč in o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Lazcluze pri otrocih in mladostnikih niso proučevali. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Lazcluze

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno zato, ker zdravilo Lazcluze lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Lazcluze.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Lazcluze:

- **karbamazepin ali fenitoin** (antiepileptika, ki se uporabljata za zdravljenje epileptičnih napadov ali napadov s krči)
- **rifampicin** (za zdravljenje tuberkuloze)
- **šentjanževka** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje blage depresije in tesnobe)
- **bosentan** (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije)
- **efavirenz** (za zdravljenje in preprečevanje okužbe z virusom HIV-1)
- **modafinil** (za zdravljenje motenj spanja).

Zdravilo Lazcluze lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in/ali poveča tveganje za neželene učinke teh zdravil:

- **tizanidin** (uporablja se za sprostitvev mišic)
- **ciklosporin, sirolimus ali takrolimus** (uporabljajo se za zaviranje delovanja imunskega sistema)

- **everolimus** (uporablja se pri zdravljenju napredovalega raka dojke, ki je pozitiven na hormonske receptorje, pri nevroendokrinih tumorjih, ki izvirajo iz trebušne slinavke, gastrointestinalnega trakta ali pljuč in pri karcinomu ledvičnih celic)
- **pimozid** (uporablja se pri bolnikih s Tourettovim sindromom)
- **kinidin** (uporablja se za zdravljenje malarije)
- **sunitinib** (uporablja se za zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, karcinoma ledvičnih celic in nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke).

Zgoraj niso navedena vsa zdravila, na katera morate biti pozorni. Zdravniku povejte za vsa zdravila, ki jih jemljete. Razložil vam bo, katero zdravljenje je za vas najbolj primerno.

Nosečnost

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.
- Obstaja možnost, da zdravilo škoduje nerojenemu otroku. Če zanosite med zdravljenjem s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali je prav, da še naprej jemljete zdravilo Lazcluze.
- Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito zaščito pred nosečnostjo (kontracepcijo) v času zdravljenja in še 3 tedne po zaključenem zdravljenju.
- Bolniki moškega spola, katerih partnerke bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, kot je kondom, in ne smejo darovati sperme v času zdravljenja z zdravilom Lazcluze in še 3 tedne po zaključenem zdravljenju.

Dojenje

V času zdravljenja z zdravilom Lazcluze in še 3 tedne po njegovem zaključku ne smete dojiti, saj ni znano, ali je to lahko nevarno za otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lazcluze ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste po zaužitju zdravila Lazcluze utrujeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Lazcluze vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Lazcluze

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila je treba jemati

- Priporočeni odmerek je 240 mg enkrat na dan skupaj z amivantamabom.
- Če se pojavijo neželeni učinki, vam lahko zdravnik zmanjša odmerek na 160 mg ali 80 mg enkrat na dan.

Kako je treba jemati zdravilo

- Zdravilo Lazcluze je treba zaužiti.
- Tableto pogoltnite celo. Ne smete je drobiti, lomiti ali žvečiti.
- Zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.
- Če po zaužitju zdravila Lazcluze bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Počakajte do naslednjega odmerka po razporedu.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lazcluze, kot bi smeli

Če vzamete večji odmerek od običajnega, obvestite zdravnika. Tveganje za neželene učinke se lahko poveča.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lazcluze

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek. V tem primeru vzemite samo naslednji odmerek kot običajno po razporedu.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lazcluze

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom Lazcluze v kombinaciji z amivantamabom. Takoj obvestite zdravnika, če opazite naslednje resne neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- težave s kožo – na primer izpuščaj (vključno z aknami), suha koža, srbenje, bolečina in pordelost. Če se vaše težave s kožo poslabšajo, obvestite zdravnika.
- Krvni strdki v venah, zlasti v pljučih ali nogah. Simptomi lahko vključujejo ostro bolečino v prsih, zadihanost, pospešeno dihanje, bolečine v nogah in otekanje rok in nog.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- znaki vnetja in brazgotinjenja pljuč – na primer nenadno težko dihanje, zadihanost, kašelj ali povišana telesna temperatura. To lahko povzroči trajno okvaro. Če se pri vas razvije ta neželeni učinek, vam bo zdravnik morda ukinil zdravljenje z zdravilom Lazcluze.
- znaki vnetja roženice (sprednjega dela očesa), kot so pordelo oko, bolečine v očesu, težave z vidom ali preobčutljivost oči na svetlobo
- težave z očmi – na primer motnje vida ali rast trepalnic

Če opazite zgoraj naštetе resne neželene učinke, takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, če se pojavi kateri od drugih neželenih učinkov. Drugi neželeni učinki so med drugim lahko:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- težave z nohti
- znaki reakcije na infuzijo amivantamaba
- nizka raven beljakovin – ‘albuminov’ v krvi
- škodljivo delovanje na jetra
- otekanje zaradi zastajanja tekočine v telesu
- rane v ustih
- okvara živca, ki lahko povzroča mravljinčenje, odrevenelost, bolečine ali izgubo občutka za bolečino
- huda utrujenost
- driska
- zaprtje
- zmanjšan apetit
- nizka koncentracija kalcija v krvi
- občutek slabosti
- mišični krči
- nizka koncentracija kalija v krvi

- omotičnost
- bolečine v mišicah
- bruhanje
- povišana telesna temperatura
- bolečine v trebuhu

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- hemoroidi
- rdečina, oteklina, luščenje ali povečana občutljivost kože na dotik zlasti na dlane in podplatih
- nizka koncentracija magnezija v krvi
- srbeč izpuščaj (koprivnica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lazcluze

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku (pretisni omot, notranja zloženka, zunanja zloženka, platenka in škatla) poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lazcluze

- Učinkovina je lazertinib (v obliki mesilata monohidrata). Ena 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg lazertiniba. Ena 240 mg filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg lazertiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: hidrofobni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat (E468), mikrokristalna celuloza (E460 (i)), manitol (E421) in magnezijev stearat (E572). Glejte poglavje 2 "Zdravilo Lazcluze vsebuje natrij".
Filmska obloga: makrogol in polivinil alkohol, graftkopolimer (E1209), polivinilalkohol (E1203), glicerol monokaprilat monokaprinat tipa I (E471), titanov dioksid (E171) in smukec (E553b). 80 mg tableta vsebuje tudi rumeni železov oksid (E172). 240 mg tableta vsebuje tudi rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Lazcluze in vsebina pakiranja

Zdravilo Lazcluze 80 mg je na voljo v obliki rumenih 14 mm dolgih ovalnih filmsko obloženih tablet z vtisnjeno oznako "LZ" na eni strani in "80" na drugi. Zdravilo Lazcluze 80 mg je na voljo v škatlah po 56 filmsko obloženih tablet (dve kartonski zloženki, od katerih vsaka vsebuje 28 tablet) ali v plastenkah po 60 ali 90 tablet.

Zdravilo Lazcluze 240 mg je na voljo v obliki rdečkasto škrlatnih 20 mm dolgih ovalnih filmsko obloženih tablet z vtisnjeno oznako "LZ" na eni strani in "240" na drugi. Zdravilo Lazcluze 240 mg je

na voljo v škatlah po 14 filmsko obloženih tablet (ena kartonska zloženka, ki vsebuje 14 tablet), v škatlah po 28 filmsko obloženih tablet (dve kartonski zloženki, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet) ali v plastenkah po 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.