

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lazcluze 80 mg potahované tablety  
Lazcluze 240 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Lazcluze 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg lazertinibu (jako monohydrát mesilátu)

### Lazcluze 240 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg lazertinibu (jako monohydrát mesilátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### Lazcluze 80 mg potahované tablety

Žlutá, oválná tableta o délce 14 mm s vyraženým „LZ“ na jedné straně a „80“ na druhé straně.

### Lazcluze 240 mg potahované tablety

Červeno-nachová, oválná tableta o délce 20 mm s vyraženým „LZ“ na jedné straně a „240“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lazcluze v kombinaci s amivantamabem je indikován jako první linie léčby dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non small cell lung cancer*, NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího *EGFR*.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Lazcluze má zahájit lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Před zahájením léčby přípravkem Lazcluze je nutno v nádorové tkáni nebo ve vzorku plasmy pomocí validované testovací metody stanovit pozitivní stav mutace EGFR. Pokud se žádná mutace nedetekuje ve vzorku plasmy, je třeba testovat nádorovou tkáň, pokud je k dispozici v dostatečném množství a kvalitě, kvůli možnosti falešně negativních výsledků při použití testu plasmy.

### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Lazcluze je 240 mg jednou denně v kombinaci s amivantamabem.

Přípravek Lazcluze se doporučuje podávat kdykoli před amivantamabem, pokud se podávají ve stejný den. Informace o doporučeném dávkování amivantamabu si přečtěte v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro amivantamab.

### Žilní tromboembolické (VTE) příhody při souběžném podávání s amivantamabem

Při zahájení léčby mají být podávána profylaktická antikoagulantia k prevenci žilních tromboembolických (VTE) příhod u pacientů léčených přípravkem Lazcluze v kombinaci s amivantamabem. V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulantia (DOAC), nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu K se nedoporučuje.

### Reakce na kůži a nehtech

Pacienty je třeba poučit, aby během kombinované terapie přípravkem Lazcluze a 2 měsíce po ní omezili pobyt na slunci a aby na suché plochy používali zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. Další informace o profylaxi reakcí na kůži a nehtech viz bod 4.4.

### Trvání léčby

Léčba má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

### Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Lazcluze, lze ji podat do 12 hodin. Pokud od plánované doby podání dávky uplynulo více než 12 hodin, vynechaná dávka se **nemá** podat a další dávku je třeba podat podle obvyklého dávkovacího schématu.

### Úpravy dávky

Snížení doporučené dávky při nežádoucích účincích jsou uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučená snížení dávky přípravku Lazcluze při nežádoucích účincích**

Snížení dávky	Doporučená dávka
Počáteční dávka	240 mg jednou denně
1. snížení dávky	160 mg jednou denně
2. snížení dávky	80 mg jednou denně
3. snížení dávky	Léčbu přípravkem Lazcluze ukončete

Úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 2.

Informace o úpravách dávky amivantamabu jsou uvedeny v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro amivantamab.

**Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky přípravku Lazcluze a amivantamabu při nežádoucích účincích\***

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
<b>Intersticiální plicní procesy (ILD)/pneumonitida</b>	Jakýkoli stupeň	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysaďte, pokud je podezření na ILD/pneumonitidu.</li> <li>• Léčbu přípravkem Lazcluze a amivantamabem trvale ukončete, pokud se ILD/pneumonitida potvrdí.</li> </ul>
<b>Žilní tromboembolické (VTE) příhody</b> (viz bod 4.4)	Příhody s klinickou nestabilitou (např. respirační selhání nebo srdeční dysfunkce)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysaďte, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce.</li> </ul>
	Recidivující příhoda VTE navzdory terapeutické hladině antikoagulancia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčbu amivantamabem trvale ukončete. V léčbě přípravkem Lazcluze lze pokračovat ve stejné dávce.</li> </ul>
<b>Reakce na kůži a nehtech</b> (viz bod 4.4)	Stupeň 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je třeba zahájit podpůrnou péči.</li> <li>• Po 2 týdnech znovu vyšetřete.</li> </ul>
	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je třeba zahájit podpůrnou péči.</li> <li>• Pokud po 2 týdnech nedojde k žádnému zlepšení, snižte dávku amivantamabu a pokračujte v léčbě přípravkem Lazcluze.</li> <li>• Každé 2 týdny znovu vyšetřete, pokud nedojde ke zlepšení, snižte dávku přípravku Lazcluze, dokud se stav neupraví na <math>\leq</math> stupeň 1 (tabulka 1).</li> </ul>
	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je třeba zahájit podpůrnou péči. Přípravek Lazcluze a amivantamab vysaďte.</li> <li>• Při zotavení na <math>\leq</math> stupeň 2 obnovte podávání obou léčivých přípravků ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky, přednostně tak, že se jako první sníží dávka amivantamabu.</li> <li>• Pokud do 2 týdnů nedojde k žádnému zlepšení, trvale ukončete léčbu jak přípravkem Lazcluze, tak amivantamabem.</li> </ul>
	Stupeň 4 (včetně závažných bulózních, puchýřnatých nebo exfoliativních kožních onemocnění, např. toxické epidermální nekrolýzy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčbu amivantamabem trvale ukončete a ponechtejте přípravek Lazcluze.</li> <li>• Přípravek Lazcluze vysaďte, dokud se stav neupraví na <math>\leq</math> stupeň 2 nebo na výchozí stav.</li> <li>• Při zotavení na <math>\leq</math> stupeň 2 obnovte podávání přípravku Lazcluze ve stejné dávce.</li> </ul>

<b>Hepatotoxicita</b>	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysad'te.</li> <li>• Při zotavení na <math>\leq</math> stupeň 1 obnovte podávání obou léčivých přípravků ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky, přednostně tak, že se jako první sníží dávka amivantamabu.</li> </ul>
<b>Parestezie</b>	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je nutno zahájit podpůrnou péči.</li> <li>• Přípravek Lazcluze vysad'te, dokud se stav neupraví na <math>\leq</math> stupeň 1 nebo na výchozí stav. Přípravek Lazcluze znovu nasad'te ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky.</li> <li>• Pokud během 4 týdnů nedojde k zotavení, zvažte trvalé vysazení přípravku Lazcluze.</li> </ul>
<b>Průjem</b>	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je nutno zahájit podpůrnou péči.</li> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysad'te.</li> <li>• Při zotavení na <math>\leq</math> stupeň 1 obnovte podávání obou léčivých přípravků ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky, přednostně tak, že se jako první sníží dávka amivantamabu.</li> </ul>
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je nutno zahájit podpůrnou péči.</li> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysad'te.</li> <li>• Při zotavení na <math>\leq</math> stupeň 1 snižte dávku, přednostně tak, že se jako první sníží dávka amivantamabu.</li> </ul>
<b>Stomatitida</b>	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysad'te.</li> <li>• Při zotavení na <math>\leq</math> stupeň 2 obnovte podávání obou léčivých přípravků ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky, přednostně tak, že se jako první sníží dávka amivantamabu.</li> </ul>
<b>Další nežádoucí účinky</b>	Stupeň 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přípravek Lazcluze a amivantamab vysad'te, dokud se nežádoucí účinek neupraví na <math>\leq</math> stupeň 1 nebo na výchozí stav.</li> <li>• Obnovte podávání jednoho nebo obou léčivých přípravků, přednostně tak, že se napřed obnoví podávání přípravku Lazcluze ve snížené dávce, ledaže by bylo silné podezření, že nežádoucí účinek souvisí s přípravkem Lazcluze.</li> <li>• Zvažte trvalé ukončení léčby jak přípravkem Lazcluze, tak amivantamabem, pokud do 4 týdnů nedojde k zotavení.</li> </ul>

\* Informace o doporučeném dávkování amivantamabu jsou uvedeny v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro amivantamab.

## Zvláštní populace

### Starší osoby

Úprava dávkování není nutná (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

### Porucha funkce ledvin

Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Farmakokinetika lazertinibu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu není známa. U pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu je potřebná opatrnost (viz bod 5.2).

### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Farmakokinetika lazertinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater není známa. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je potřebná opatrnost (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

Lazertinib nemá u pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic žádné relevantní použití.

### Způsob podání

Přípravek Lazcluze je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají spolknout v celku, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají drtit, lámat nebo kousat.

Pokud se kdykoli po užití přípravku Lazcluze objeví zvracení, další dávka se má užít následující den.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Intersticiální plicní procesy/pneumonitida

U pacientů léčených lazertinibem a amivantamabem byly hlášeny intersticiální plicní procesy (*Interstitial lung disease*, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). Pacienti s ILD, léky navozenou ILD, radiační pneumonitidou vyžadující léčbu steroidy nebo s jakýmkoli průkazy klinicky aktivní ILD v anamnéze byli z pivotní klinické studie vyloučeni.

U pacientů se mají sledovat příznaky naznačující ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Lazcluze má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba. U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Lazcluze trvale ukončit (viz bod 4.2).

### Žilní tromboembolické (VTE) příhody

U pacientů léčených přípravkem Lazcluze v kombinaci s amivantamabem byly hlášeny žilní tromboembolické (VTE) příhody, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia (DOAC), nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu K se nedoporučuje.

Známky a příznaky VTE příhod se mají monitorovat. Pacienty s VTE příhodami je třeba léčit antikoagulancii podle klinické indikace. U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou se má léčba vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce.

Při recidivě navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii se má léčba amivantamabem ukončit. Léčba přípravkem Lazcluze může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.2).

### Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se objevila vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během kombinované léčby přípravkem Lazcluze a 2 měsíce po ní omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání opalovacího krému s ochranou před širokým spektrem UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. K prevenci vyrážky se má zvážit profylaktický přístup. To zahrnuje profylaktickou léčbu perorálním antibiotikem (např. doxycyklin nebo minocyklin, 100 mg dvakrát denně) od 1. dne léčby po dobu prvních 12 týdnů léčby, a po ukončení perorální antibiotické terapie lokální antibiotický roztok na pokožku hlavy (např. 1% klindamycin) po dobu dalších 9 měsíců léčby. Od 1. dne a dále po dobu prvních 12 týdnů léčby je třeba zvážit použití nekomedogenního hydratačního krému na obličej a celé tělo (kromě pokožky hlavy) a roztoku chlorhexidinu k omývání rukou a nohou.

Doporučuje se, aby v době zahájení léčby byly k dispozici recepty na další topická a/nebo perorální antibiotika a topické kortikosteroidy k minimalizaci jakéhokoli zpoždění reaktivní léčby, pokud by se navzdory profylaktické léčbě objevila vyrážka. Pokud se kožní reakce nebo reakce na nehtech objeví, mají být podány topické kortikosteroidy a topická a/nebo perorální antibiotika. U příhod stupně 3 nebo špatně snášených příhod stupně 2 se mají také podávat systémová antibiotika a perorální steroidy a je třeba zvážit konzultaci s dermatologem. V závislosti na závažnosti stavu má být dávka přípravku Lazcluze snížena, případně jeho podávání přerušeno nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2).

### Poruchy oka

U pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se vyskytly poruchy oka, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat plasmatické koncentrace lazertinibu. Lazertinib může zvyšovat plasmatické koncentrace substrátů CYP3A4 a BCRP.

##### Látky, které mohou měnit plasmatické koncentrace lazertinibu

###### Induktory CYP3A4

Souběžné podávání opakovaných dávek rifampicinu (silný induktor CYP3A4) u zdravých subjektů snižovalo  $C_{\max}$  lazertinibu o 72 % a AUC lazertinibu o 83 %. Je nutno se vyhnout souběžnému podávání přípravku Lazcluze se silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná). Souběžné podávání přípravku Lazcluze se středně silnými induktory CYP3A4 může také snižovat plasmatické koncentrace lazertinibu, a středně silné induktory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, modafinil) je tedy nutno používat s opatrností.

###### Inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání opakovaných dávek itraconazolu (silný inhibitor CYP3A4) u zdravých subjektů zvyšovalo  $C_{\max}$  lazertinibu 1,19násobně a AUC lazertinibu 1,46násobně. Pokud se přípravek Lazcluze podává s inhibitory CYP3A4, není počáteční úprava dávky nutná.

###### Látky snižující tvorbu žaludeční kyseliny

Pokud se lazertinib podával s látkami snižujícími tvorbu žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy a antagonisté H2 receptorů), žádné klinicky relevantní rozdíly v jeho farmakokinetice nebyly pozorovány. Pokud se přípravek Lazcluze podává s látkami snižujícími tvorbu žaludeční kyseliny, úprava dávky není nutná.

##### Látky, jejichž plasmatické koncentrace mohou být změněny přípravkem Lazcluze

###### Substráty CYP3A4

Souběžné podávání opakovaných dávek 160 mg přípravku Lazcluze jednou denně zvyšovalo  $C_{\max}$  midazolamu (substrát CYP3A4) 1,39násobně a AUC midazolamu 1,47násobně. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jež jsou substráty CYP3A4 (např. cyklosporin, everolimus, pimozid, chinidin, sirolimus, takrolimus), je nutno používat s opatrností, protože lazertinib může plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků zvyšovat.

###### Substráty BCRP

Souběžné podávání opakovaných dávek 160 mg přípravku Lazcluze jednou denně zvyšovalo  $C_{\max}$  rosuvastatinu (substrát BCRP) 2,24násobně a AUC rosuvastatinu 2,02násobně. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jež jsou substráty BCRP (např. sunitinib), je nutno používat s opatrností, protože lazertinib může plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků zvyšovat.

###### Substráty CYP1A2

Nelze vyloučit indukci CYP1A2. Proto se doporučuje opatrnost při současném podávání se substráty CYP1A2 (např. tizanidin).



## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během léčby a až 3 týdny po ní používaly účinnou antikoncepci.

Pacienty s ženskými partnerkami ve fertilním věku je nutno poučit, aby během léčby a po dobu 3 týdnů po poslední dávce lazertinibu používali účinnou antikoncepci (např. kondom) a nedarovali sperma ani jej nedávali k uchovávaní.

### Těhotenství

O používání lazertinibu u těhotných žen nejsou žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (snížené embryo-fetální přežívání a snížená fetální tělesná hmotnost) (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a údajů získaných na zvířatech může lazertinib při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Lazertinib se nemá užívat v těhotenství, pokud se přínos léčby pro ženu nepovažuje za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka otěhotní během užívání tohoto léčivého přípravku, musí být o potenciálním riziku pro plod informována.

### Kojení

Není známo, zda se lazertinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, nebo zda mají vliv na tvorbu mléka. Jelikož riziko pro kojence nelze vyloučit, musí se pacientkám doporučit, aby během léčby a po dobu 3 týdnů po poslední dávce lazertinibu nekojily.

### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o vlivu přípravku Lazcluze na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech prokázaly, že lazertinib má účinky na samičí reprodukční orgány (snížení počtu menstruačních cyklů a corpora lutea) a samců (degenerativní změny ve varlatech) a může narušit samičí a samčí fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lazcluze má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se u pacientů objeví příznaky související s léčbou (jako je únava), které mají vliv na schopnost se soustředit a reagovat, doporučuje se, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů byly vyrážka (89 %), toxické změny na nehtech (71 %), reakce související s infuzí (amivantamab) (63 %), hypoalbuminemie (amivantamab) (48 %), hepatotoxicita (47 %), edém (amivantamab) (47 %), stomatitida (43 %), žilní tromboembolismus (37 %), parestezie (34 %), únava (32 %), zácpa (29 %), průjem (29 %), suchá kůže (26 %), snížená chuť k jídlu (24 %), pruritus (24 %), hypokalcemie (21 %), jiné poruchy oka (21 %) a nauzea (21 %).

Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly žilní tromboembolismus (11 %), pneumonii (4,0 %), vyrážku (3,1 %), intersticiální plicní procesy/pneumonitidu (2,9 %), covid-19 (2,4 %), hepatotoxicitu (2,4 %), pleurální výpotek (2,1 %), reakci související s infuzí (amivantamab) (2,1 %), respirační selhání

(1,4 %), únavu (1,2 %), edém (amivantamab) (1,2 %), hypoalbuminemii (amivantamab) (1,2 %) a hyponatremii (1,2 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k ukončení kterékoli z terapií u pacientů léčených přípravkem Lazcluze v kombinaci s amivantamabem byly vyrážka (6 %), reakce související s infuzí (amivantamab) (4,5 %), toxické změny na nehtech (3,6 %), intersticiální plicní procesy/pneumonitida (2,9 %), žilní tromboembolismus (2,9 %), pneumonie (1,9 %) a edém (amivantamab) (1,7 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 3 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem.

Tyto údaje odrážejí expozici lazertinibu u 421 pacientů, kteří dostávali lazertinib v kombinaci s amivantamabem ve studii MARIPOSA. Medián expozice lazertinibu byl 18,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 31,4 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny dále podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem**

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Hypoalbuminemie <sup>a, b</sup>	Velmi časté	48	5
Snížená chuť k jídlu		24	1,0
Hypokalcemie		21	2,1
Hypokalemie		14	3,1
Hypomagnesemie	Časté	5	0
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Parestezie <sup>a</sup>	Velmi časté	34	1,7
Závrat <sup>a</sup>		13	0
<b>Poruchy oka</b>			
Jiné poruchy oka <sup>a</sup>	Velmi časté	21	0,5
Porucha zraku <sup>a</sup>	Časté	4,5	0
Keratitida		2,6	0,5
Růst řas <sup>a</sup>		1,9	0
<b>Cévní poruchy</b>			
Žilní tromboembolismus <sup>a</sup>	Velmi časté	37	11
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Intersticiální plicní procesy/pneumonitida <sup>a</sup>	Časté	3,1	1,2
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Stomatitida <sup>a</sup>	Velmi časté	43	2,4
Průjem		29	2,1
Zácpa		29	0
Nauzea		21	1,2
Zvracení		12	0,5
Bolest břicha <sup>a</sup>		11	0
Hemoroidy	Časté	10	0,2

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Hepatotoxicita <sup>a</sup>	Velmi časté	47	9
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
Vyrážka <sup>a</sup>	Velmi časté	89	27
Toxické změny na nehtech <sup>a</sup>		71	11
Suchá kůže <sup>a</sup>		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Syndrom palmoplantární erythrodysestezie	Časté	6	0,2
Kopřivka		1,2	0
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>			
Svalové spasmy	Velmi časté	17	0,5
Myalgie		13	0,7
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Edém <sup>a,b</sup>	Velmi časté	47	2,9
Únava <sup>a</sup>		32	3,8
Pyrexie		12	0
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			
Reakce související s infuzí <sup>b</sup>	Velmi časté	63	6

<sup>a</sup> skupinové pojmy

<sup>b</sup> týká se pouze amivantamabu.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Žilní tromboembolismus

U 37 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem byly hlášeny žilní tromboembolické (VTE) příhody, zahrnující hlubokou žilní trombózu (14,5 %) a plicní embolii (PE) (17,3 %). Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody stupně 3-4 se objevily u 11 % pacientů a úmrtí se objevilo u 0,5 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem. Informace o profylaktických antikoagulancích a léčbě VTE příhod viz body 4.2 a 4.4.

U pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem byl medián doby do prvního nástupu VTE příhody 84 dny. VTE příhody vedly k ukončení kterékoli z terapií u 2,9 % pacientů.

### Intersticiální plicní procesy (ILD)/pneumonitida

Při užívání lazertinibu v kombinaci s amivantamabem a u dalších inhibitorů EGFR byly hlášeny intersticiální plicní procesy nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida). ILD nebo pneumonitida byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem, včetně 0,2 % fatálních případů. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti s ILD v anamnéze, ILD vyvolanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli důkazem klinicky aktivní ILD (viz bod 4.4).

### Reakce na kůži a nehtech

Objevila se vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže. Vyrážka se objevila u 89 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody stupně 3 se objevily u 27 % pacientů. Vyrážka vedoucí k ukončení kterékoli z terapií se vyskytla u 6 % pacientů. Vyrážka se obvykle vyvinula během prvních 4 týdnů léčby s mediánem doby do nástupu 14 dní. U pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se objevily toxické změny na nehtech. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se objevily u 11 % pacientů (viz bod 4.4).

### Poruchy oka

U pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se objevily poruchy oka, včetně keratitidy (2,6 %). Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku a jiné poruchy oka. Většina příhod byla stupně 1-2 (viz bod 4.4).

### Hepatotoxicita

U 47 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se vyskytly reakce související s hepatotoxicitou. Většina příhod byla stupně 1-2, přičemž hepatotoxicita stupně 3-4 se vyskytla u 9 % pacientů. Většina příhod souvisela se zvýšeními sérových aminotransferáz (u 36 % zvýšení alaninaminotransferázy a u 29 % zvýšení aspartátaminotransferázy). Většina pacientů se zvýšením aminotransferáz byla schopna hodnocenou medikaci nadále užívat bez úpravy hodnocené léčby, ale u malého počtu pacientů bylo nutné přerušit léčbu nebo snížit dávku. V klinických studiích se nevyskytly žádné případy selhání jater ani žádné fatální případy hepatotoxicity.

### Parestezie

U 34 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se vyskytla parestezie. Většina příhod byla stupně 1-2, přičemž parestezie stupně 3 se vyskytla u 1,7 % pacientů. U většiny pacientů s parestezií došlo k ústupu po přerušení léčby nebo snížení dávky.

### Stomatitida

U 43 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se vyskytla stomatitida. Většina příhod byla stupně 1-2, přičemž stomatitida stupně 3 se vyskytla u 2,4 % pacientů.

### Průjem

U 29 % pacientů léčených lazertinibem v kombinaci s amivantamabem se vyskytl průjem. Většina příhod byla stupně 1-2, přičemž průjem stupně 3 se vyskytl u 2,1 % pacientů.

### Zvláštní populace

#### Starší osoby

Klinické údaje o lazertinibu u pacientů ve věku 75 let nebo starších (viz bod 5.1) jsou omezené. Starší pacienti (ve věku  $\geq 65$  let) v porovnání s pacienty ve věku  $< 65$  let hlásili více nežádoucích příhod stupně 3 nebo vyššího (81 % vs. 70 %). I když míry přerušování podávání léku a snížení dávek byly podobné, míra nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby byla u pacientů ve věku  $\geq 65$  let v porovnání s pacienty ve věku  $< 65$  let vyšší (47 % vs. 25 %).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Na předávkování přípravkem Lazcluze není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování přípravek Lazcluze vysaďte a přijměte obecná podpůrná opatření. Pacienty je nutno pečlivě sledovat ohledně známek nebo příznaků nežádoucích účinků.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EB09.

#### Mechanismus účinku

Lazertinib je ireverzibilní inhibitor tyrosinkinázy EGFR (TKI). Selektivně inhibuje jak primární aktivační mutace EGFR (delece v exonu 19 a substituční mutace L858R v exonu 21), tak rezistentní mutace T790M v genu kódujícím EGFR, zatímco proti divokému typu EGFR má aktivitu nižší.

#### Farmakodynamické účinky

Na základě analýz expozice-odpovědi z hlediska bezpečnosti vykazovaly parestezie a stomatitida trend zvyšujícího se výskytu se zvyšující se expozicí lazertinibu.

#### Elektrofyzologie srdce

Potenciál lazertinibu prodlužovat interval QTc byl hodnocen analýzou expozice-odpověď (E-R) provedenou na klinických údajích od 243 pacientů s NSCLC, kteří dostávali dávku 20, 40, 80, 120, 160, 240 nebo 320 mg lazertinibu jednou denně ve studii fáze I/II. Analýza E-R neodhalila žádný klinicky relevantní vztah mezi plasmatickými koncentracemi lazertinibu a změnou intervalu QTc.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

MARIPOSA je randomizovaná, otevřená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Lazcluze v kombinaci s amivantamabem v porovnání s osimertinibem v monoterapii v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací EGFR, kteří nemohou podstoupit kurativní terapii. Bylo požadováno, aby vzorky od pacientů měly jednu ze dvou častých mutací genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo substituční mutace L858R v exonu 21) podle zjištění lokálním testováním. Ke zjišťování stavu delece v exonu 19 a/nebo substituční mutace L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR byly u všech pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (94 %) a/nebo plasm (6 %) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 65 % pacientů a sekvenování nové generace (NGS) u 35 % pacientů.

Celkem 1074 pacientů bylo randomizováno (2:2:1) do skupiny léčené přípravkem Lazcluze v kombinaci s amivantamabem, do skupiny léčené osimertinibem v monoterapii, nebo do skupiny léčené přípravkem Lazcluze v monoterapii do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Přípravek Lazcluze se podával v dávce 240 mg perorálně jednou denně. Amivantamab se podával intravenózně v dávce 1050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak od

5. týdne každé 2 týdny. Osimertinib se podával v dávce 80 mg perorálně jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle typu mutace genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo substituční mutace L858R v exonu 21), rasy (asijská nebo neasijská) a mozkových metastáz v anamnéze (ano nebo ne).

Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 63 (rozmezí: 25 až 88) let, přičemž 45 % pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let a 11 % ve věku  $\geq 75$  let; 62 % byly ženy a 59 % byli Asijci a 38 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (34 %) nebo 1 (66 %); 69 % pacientů nikdy nekouřilo; 41 % mělo předtím mozkové metastázy a 90 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stádiu IV. Pokud jde o stav mutace genu kódujícího EGFR, 60 % byly delece v exonu 19 a 40 % byly substituční mutace L858R v exonu 21.

Přípravek Lazcluze v kombinaci s amivantamabem vykazoval statisticky významné zlepšení přežití bez progresse onemocnění (PFS) podle hodnocení BICR.

Tabulka 4, obrázek 1 a obrázek 2 shrnují výsledky účinnosti přípravku Lazcluze v kombinaci s amivantamabem.

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA**

	<b>Lazcluze + amivantamab (n = 429)</b>	<b>Osimertinib (n=429)</b>
<b>Přežití bez progresse onemocnění (PFS)<sup>a</sup></b>		
Počet příhod	192 (45 %)	252 (59 %)
Medián, měsíce (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Poměr rizik (95% CI); p-hodnota	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
<b>Celkové přežití (OS)</b>		
Počet příhod	142 (33 %)	177 (41 %)
Medián, měsíce (95% CI)	NE (NE, NE)	37,3 (32,5, NE)
Poměr rizik (95% CI); p-hodnota <sup>b</sup>	0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185	
<b>Míra objektivní odpovědi (ORR)<sup>a,c</sup></b>		
ORR % (95% CI)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
<b>Trvání odpovědi (DOR)<sup>a,c</sup></b>		
Medián (95% CI), měsíce	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = zaslepené nezávislé centrální hodnocení; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze stanovit.

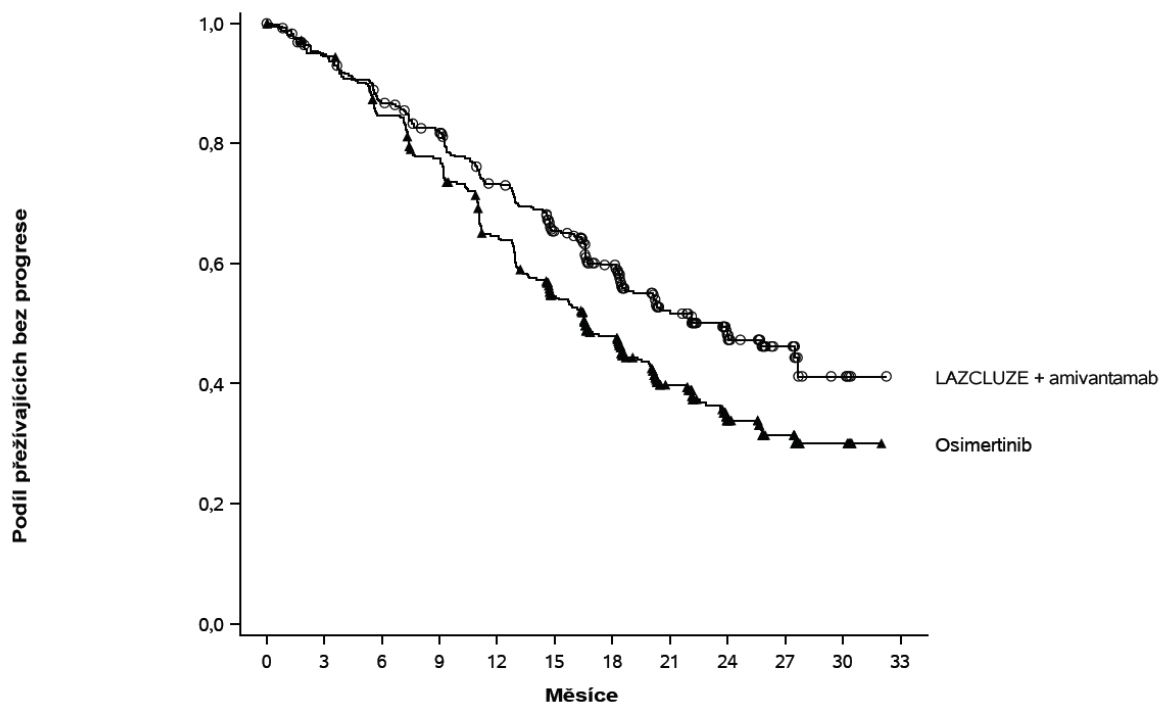
Výsledky PFS jsou k uzavěrcí údajů 11. srpna 2023 s mediánem sledování 22,0 měsíce. Výsledky OS, ORR, a DOR jsou k uzavěrcí údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce.

<sup>a</sup> BICR podle RECIST v1.1.

<sup>b</sup> p-hodnota se porovnává na dvoustranné hladině významnosti 0,00001. Výsledky OS tedy nejsou k poslední průběžné analýze statisticky významné.

<sup>c</sup> Na základě potvrzených respondérů.

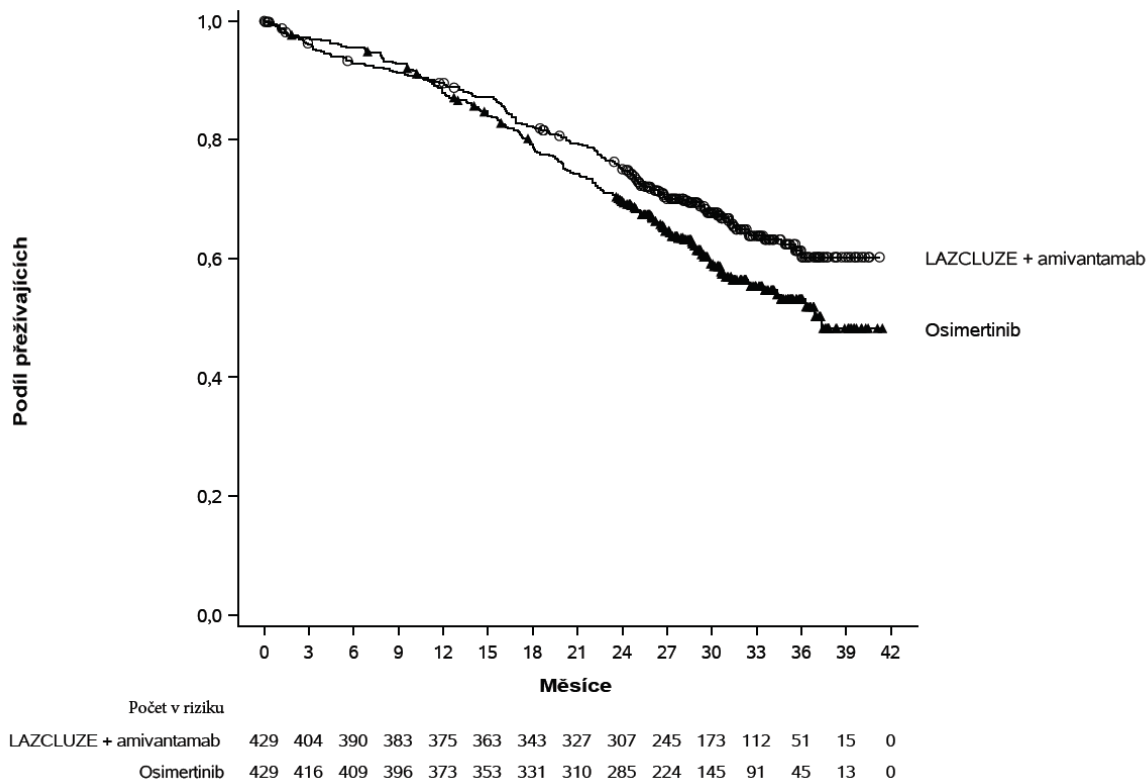
**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR**



Počet v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
LAZCLUZE + amivantamab	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

Při mediánu sledování přibližně 31 měsíců byl aktualizovaný poměr rizik (HR) OS 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61; 0,96;  $p=0,0185$ ). Při porovnání s dvoustrannou hladinou významnosti 0,00001 nebyl statisticky významný.

**Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC**



Ve studii MARIPOSA byly intrakraniální ORR a DOR podle BICR předem specifikovanými kritérii hodnocení. U podsouboru pacientů s intrakraniálními lézemi při zahájení se u kombinace přípravku Lazcluze a amivantamabu prokázalo podobné intrakraniální ORR jako u kontroly. Podle protokolu bylo u všech pacientů ve studii MARIPOSA provedeno sériové NMR s cílem vyšetřit intrakraniální odpověď a trvání. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5: Intrakraniální ORR a DOR podle hodnocení BICR u subjektů s intrakraniálními lézemi při zahájení**

	<b>Lazcluze + amivantamab (n=180)</b>	<b>Osimertinib (n=186)</b>
<b>Vyhodnocení odpovědi intrakraniálního nádoru</b>		
Intrakraniální ORR (CR+PR), % (95% CI)	77 % (70 %, 83 %)	77 % (71 %, 82 %)
Kompletní odpověď	63 %	59 %
<b>Intrakraniální DOR</b>		
Medián, měsíce (95% CI)	NE (21,4, NE)	24,4 (22,1; 31,2)

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze určit

Výsledky intrakraniálního ORR a DOR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lazcluze u všech podskupin pediatrické populace s nemalobuněčným karcinomem plic.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém perorálním podání a po opakovaném perorálním podávání jednou denně se v dávkovém rozmezí 20 až 320 mg maximální plasmatické koncentrace ( $C_{\max}$ ) lazertinibu a plocha pod časovou křivkou plasmatické koncentrace lazertinibu (AUC) zvyšovaly přibližně úměrně dávce.

Plasmatické expozice v ustáleném stavu se při podávání jednou denně dosáhlo 15. dne, přičemž v ustáleném stavu při dávce 240 mg jednou denně byla pozorována přibližně dvojnásobná kumulace.

Plasmatická expozice lazertinibu byla srovnatelná, pokud se lazertinib podával v kombinaci s amivantamabem nebo v monoterapii.

### Absorpce

Medián doby do dosažení  $C_{\max}$  po jedné dávce a ustáleného stavu byl srovnatelný a pohyboval se od 2 do 4 hodin.

Po podání 240 mg lazertinibu s vysoce tučným jídlem (800 až 1000 kcal, obsah tuku přibližně 50 %) byly  $C_{\max}$  a AUC lazertinibu srovnatelné s  $C_{\max}$  a AUC za stavu nalačno, což naznačuje, že lazertinib lze užívat bez ohledu na jídlo.

### Distribuce

Lazertinib byl rozsáhle distribuován s průměrným (CV %) zdánlivým distribučním objemem 4264 litrů (43,2 %) při dávce 240 mg. U lidí byla průměrná (CV %) vazba lazertinibu na plasmatické proteiny přibližně 99,2 % (0,13 %). Po perorálním podání a během inkubací *in vitro* lazertinib vykazoval kovalentní vazbu na lidskou krev a plasmatické proteiny.

### Metabolismus

Lazertinib se primárně metabolizuje konjugací s glutathionem, buď enzymaticky prostřednictvím glutathion S-transferázy (GST), nebo neenzymaticky, a také prostřednictvím CYP3A4. Nejhojnějšími metabolity jsou glutathionové katabolity, které se považují za klinicky inaktivní. Plasmatická expozice lazertinibu byla ovlivňována metabolizací zprostředkovanou GSTM1, což u pacientů s přítomností alely GSTM1 (non null GSTM1) vedlo k nižší expozici (méně než dvojnásobný rozdíl). Na základě stavu GSTM1 není úprava dávkování nutná.

### Eliminace

Při dávce lazertinibu 240 mg byla průměrná (CV %) zdánlivá clearance 44,5 l/hod (29,5 %) a terminální poločas 64,7 hodiny (32,8 %).

### Vylučování

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného lazertinibu bylo přibližně 86 % dávky zjištěno ve stolici (< 5 % v nezměněné formě) a 4 % v moči (< 0,5 % v nezměněné formě).

### Souběžné podávání se substráty OCT1 a UGT1A1

Souběžné podávání opakovaných dávek přípravku Lazcluze nezvyšovalo  $C_{\max}$  a AUC metforminu (substrát OCT1). Přípravek Lazcluze neinhibuje OCT1.

Na základě studií *in vitro* může přípravek Lazcluze inhibovat UGT1A1. Nicméně s ohledem na nepřítomnost účinku na hladiny nepřímého bilirubinu v klinické studii se u substrátů UGT1A1 žádná klinicky relevantní interakce neočekává.

#### Zvláštní populace

##### Starší osoby

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly žádné klinicky významné na věku založené rozdíly ve farmakokinetice lazertinibu pozorovány.

##### Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) 15 až 89 ml/min není úprava dávkování nutná. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min) jsou omezené (n = 3), nicméně žádné důkazy nenaznačují, že by u těchto pacientů byla úprava dávkování nutná. U pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu (eGFR < 15 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje.

##### Porucha funkce jater

Na základě zjištění z klinické farmakologické studie neměla středně těžká porucha funkce jater (třída B dle Childa a Puga) žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku lazertinibu v jednorázové dávce. Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $\leq$  ULN a AST > ULN nebo ULN < celkový bilirubin  $\leq$  1,5 $\times$ ULN a jakákoli hodnota AST) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (1,5 $\times$ ULN < celkový bilirubin  $\leq$  3 $\times$ ULN a jakákoli hodnota AST) není úprava dávky potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 $\times$ ULN a jakákoli hodnota AST) nejsou k dispozici žádné údaje.

##### Pediatrická populace

Farmakokinetika lazertinibu u pediatrických pacientů nebyla zkoumána.

##### Další populace

V závislosti na pohlaví, tělesné hmotnosti, rase, etnicitě, výchozích laboratorních vyšetřeních (clearance kreatininu, albumin, alaninaminotransferáza, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza), výkonnostním stavu dle ECOG, typu mutace genu kódujícího EGFR, stádiu nádorového onemocnění při prvotní diagnóze, předchozích terapiích, mozkových metastázách a anamnéze kouření nebyly ve farmakokinetice lazertinibu pozorovány žádné klinicky významné rozdíly.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Hlavní zjištění pozorovaná ve studiích toxicity po opakovaných dávkách lazertinibu u potkanů a psů zahrnovala mírnou epiteliální atrofii až degenerativní eroze, zánět a nekrózu postihující oko (atrofie rohovky), kůži (tenká a hrubá srst, degenerace vlasového folikulu, alopecie, vřed), játra (zvýšení jaterních enzymů, hypertrofie Kupfferových buněk a hepatocelulární nekróza), plíce (alveolární makrofágový infiltrát, zánět plic a hyperplasie alveolárních buněk typu II), ledviny (tubulární dilatace, papilární nekróza, vyšší močovinový dusík, kreatinin (pouze samice), anorganický fosfor a draslík),

gastrointestinální trakt (atrofie jícnového epitelu, vyhlazení/fúze klků v duodenu a jejunu, tekutá stolice), reprodukční systém (degenerace testikulárních tubulů, hypospermie, snížení počtu ovulačních cyklů a corpora lutea, atrofie v děloze a vagině). Tato zjištění pocházejí od zvířat s expozicemi v rozmezí 0,9- až 3,4násobně většími než odhadované expozice u pacientů, kterým se podává doporučená dávka (240 mg) a během zotavovacích fází se plně nebo částečně upravily. Srdce se považovalo za cílový orgán pouze u psa a vyskytovalo se při 7násobných hladinách expozice, než jaká se očekává při doporučené dávce u člověka.

### Kancerogenita a mutagenita

V *in vitro* testu bakteriální mutagenity, *in vitro* testu chromosomálních aberací a v *in vivo* mikronukleárním testu u potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy genotoxicity lazertinibu. Dlouhodobé studie na zvířatech s cílem vyhodnotit kancerogenní potenciál lazertinibu nebyly provedeny.

### Reprodukční toxikologie

Na základě studií na zvířatech může být léčbou lazertinibem zhoršena plodnost u mužů a žen. Ve varlatech potkanů a psů byly přítomny degenerativní změny, což vedlo k poklesu luminálního spermatu u psů po expozici lazertinibu trvající 1 měsíc při klinicky relevantních expozičních hladinách. V ovariích potkanů exponovaných lazertinibu po dobu  $\geq 1$  měsíc při klinicky relevantních expozičních hladinách byly zaznamenány snížené počty corpora lutea. Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkaních samců a samic indukoval lazertinib pokles počtu ovulačních cyklů a zvýšení post-implantačních ztrát a sníženou velikost vrhu při dávkové hladině, která se blížila klinické expozici u lidí při doporučené dávce 240 mg, nebo při hladině nižší.

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků byla pozorována vývojová toxicita. U potkanů byla pozorována snížená tělesná hmotnost plodů v souvislosti s toxicitou pro matku při expozici matky přibližně 4násobně vyšší, než je klinická expozice u lidí při dávce 240 mg. U králíků byla při expozici matky spolehlivě pod klinickou expozicí u lidí při dávce 240 mg pozorována zvýšená incidence srůstu lebečních kostí plodu (srůst os zygomaticum s processus maxillaris).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Hydrofobní koloidní oxid křemičitý  
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)  
Mikrokrytalická celulóza (E 460 (i))  
Mannitol (E421)  
Magnesium-stearát (E 572)

#### Potah tablety

#### Lazcluze 80 mg potahované tablety

Roubovaný kopolymer makroglu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Glycerol-monooktanodekanoát typ I (E 471)

Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Žlutý oxid železitý (E 172)

#### Lazcluze 240 mg potahované tablety

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)  
Polyvinylalkohol (E 1203)  
Glycerol-monooktanodekanoát typ I (E 471)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Černý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Lazcluze 80 mg potahované tablety

##### Balení v blistru

Potah z polyvinylchloridu – polychlortrifluorethylenu (PVC-PCTFE) a hliníková protlačovací fólie.

- Krabička obsahuje 56 potahovaných tablet (2 papírová pouzdra po 28 tabletách).

##### Lahvička

Bílá lahvička z neprůhledného polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující buď 60 nebo 90 tablet. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

#### Lazcluze 240 mg potahované tablety

##### Balení v blistru

Potah z polyvinylchloridu – polychlortrifluorethylenu (PVC-PCTFE) a hliníková protlačovací fólie.

- Krabička obsahuje 14 potahovaných tablet (1 papírové pouzdro se 14 tabletami).
- Krabička obsahuje 28 potahovaných tablet (2 papírová pouzdra po 14 tabletách).

### Lahvička

Bílá lahvička z neprůhledného polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 tablet. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

01/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.