SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lazcluze 80 mg filmomhulde tabletten
Lazcluze 240 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lazcluze 80 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg lazertinib (als mesylaatmonohydraat)

Lazcluze 240 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 240 mg lazertinib (als mesylaatmonohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lazcluze 80 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale tablet van 14 mm, met in reliëf ‘LZ’ aan de ene kant en ‘80’ aan de andere kant.

Lazcluze 240 mg filmomhulde tabletten

Roodpaarse, ovale tablet van 20 mm, met in reliëf ‘LZ’ aan de ene kant en ‘240’ aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lazcluze in combinatie met amivantamab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met *EGFR*-exon 19-deleties of exon 21 L858R-substitutiemutaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Lazcluze moet worden ingesteld door een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voordat behandeling met Lazcluze wordt ingesteld, moet de positieve EGFR-mutatiestatus in monsters van tumorweefsel of plasma worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode. Als er geen mutatie in een plasmamonster wordt gedetecteerd, moet tumorweefsel, indien in voldoende hoeveelheid en van voldoende kwaliteit beschikbaar, worden getest, vanwege de mogelijkheid van vals-negatieve resultaten bij gebruik van een plasmatest.

Dosering

De aanbevolen dosering Lazcluze is 240 mg eenmaal daags in combinatie met amivantamab.

Het wordt aanbevolen om Lazcluze voorafgaand aan amivantamab toe te dienen als het op dezelfde dag wordt gegeven. Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van amivantamab voor informatie over de aanbevolen dosering van amivantamab.

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) met gelijktijdig gebruik van amivantamab

Bij aanvang van de behandeling moeten profylactische anticoagulantia worden toegediend om voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) te voorkomen bij patiënten die Lazcluze in combinatie met amivantamab krijgen. In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten wordt niet aanbevolen.

Huid- en nagelreacties

Profylactische therapie met orale en topische antibiotica wordt aanbevolen om het risico en de ernst van huid- en nagelreacties te verminderen bij patiënten die Lazcluze in combinatie met amivantamab krijgen. Niet-comedogene vochtinbrengende huidcrème (bij voorkeur op basis van ceramiden of andere formuleringen die langdurige hydratatie van de huid bieden en geen uitdrogende middelen bevatten) voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidine-oplossing om handen en voeten te wassen, worden ook aanbevolen. Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan de zon te beperken tijdens en gedurende 2 maanden na de combinatietherapie met Lazcluze. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over profylaxe voor huid- en nagelreacties.

Behandelduur

De behandeling moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis

Als een geplande dosis Lazcluze wordt gemist, kan deze binnen 12 uur worden toegediend. Als er meer dan 12 uur is verstreken sinds de dosis moest worden toegediend, moet de gemiste dosis **niet** worden toegediend en moet de volgende dosis volgens het gebruikelijke doseringsschema worden toegediend.

Dosisaanpassingen

De aanbevolen dosisverlagingen vanwege bijwerkingen worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosisverlagingen van Lazcluze vanwege bijwerkingen

Dosisverlaging	**Aanbevolen dosis**
Eerste dosis	240 mg eenmaal daags
1ste dosisverlaging	160 mg eenmaal daags
2de dosisverlaging	80 mg eenmaal daags
3de dosisverlaging	Stop met Lazcluze

Dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen worden weergegeven in tabel 2.

Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van amivantamab voor informatie over dosisaanpassingen van amivantamab.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen van Lazcluze en amivantamab vanwege bijwerkingen*

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis	Elke graad	• Onderbreek Lazcluze en amivantamab als ILD/pneumonitis wordt vermoed. • Stop definitief met Lazcluze en amivantamab als ILD/pneumonitis is bevestigd.
Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) (zie rubriek 4.4)	Voorvallen met klinische instabiliteit (bijv. respiratoir falen of cardiale disfunctie)	• Onderbreek Lazcluze en amivantamab totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat.
	Terugkerend VTE-voorval ondanks antistolling op therapeutisch niveau	• Stop definitief met amivantamab. De behandeling kan worden voortgezet met Lazcluze in dezelfde dosis.
Huid- en nagelreacties (zie rubriek 4.4)	Graad 1	• Ondersteunende zorg moet worden ingesteld op klinische indicatie. • Herbeoordeel na 2 weken.
	Graad 2	• Ondersteunende zorg moet worden ingesteld op klinische indicatie. • Als er geen verbetering optreedt na 2 weken, verlaag dan de dosis amivantamab en ga door met Lazcluze. • Beoordeel elke 2 weken opnieuw, indien geen verbetering, de dosis Lazcluze verlagen tot ≤ graad 1 (tabel 1).
	Graad 3	• Ondersteunende zorg moet worden ingesteld op klinische indicatie. • Onderbreek Lazcluze en amivantamab. • Na herstel tot ≤ graad 2, hervat dan beide geneesmiddelen in dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging, waarbij bij voorkeur eerst de dosis van amivantamab wordt verlaagd. • Als er geen verbetering optreedt binnen 2 weken, stop dan definitief met zowel Lazcluze als amivantamab.
	Graad 4 (d.w.z. ernstige bulleuze, blaarvormende of exfoliërende huidaandoeningen, bijv. toxische epidermale necrolyse)	• Stop definitief met amivantamab en stop tijdelijk met Lazcluze. • Onderbreek Lazcluze tot ≤ graad 2 of uitgangsniveau. • Na herstel tot ≤ graad 2, hervat Lazcluze dan in dezelfde dosis.
Hepatotoxiciteit	Graad 3-4	• Onderbreek Lazcluze en amivantamab. • Na herstel tot ≤ graad 1, hervat dan beide geneesmiddelen in dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging, waarbij bij voorkeur eerst de dosis van amivantamab wordt verlaagd.

Paresthesie	Graad 3-4	• Ondersteunende zorg moet worden ingesteld. • Onderbreek Lazcluze tot ≤ graad 1 of uitgangsniveau. Hervat Lazcluze in dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging. • Overweeg om definitief met Lazcluze te stoppen als er geen verbetering optreedt binnen 4 weken.
Diarree	Graad 3	• Ondersteunende zorg moet worden ingesteld. • Onderbreek Lazcluze en amivantamab. • Na herstel tot ≤ graad 1, hervat dan beide geneesmiddelen in dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging, waarbij bij voorkeur eerst de dosis van amivantamab wordt verlaagd.
	Graad 4	• Ondersteunende zorg moet worden ingesteld. • Onderbreek Lazcluze en amivantamab. • Na herstel tot ≤ graad 1 verlaag dan de dosis, waarbij bij voorkeur eerst de dosis van amivantamab wordt verlaagd.
Stomatitis	Graad 3-4	• Onderbreek Lazcluze en amivantamab. • Na herstel tot ≤ graad 2, hervat dan beide geneesmiddelen in dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging, waarbij bij voorkeur eerst de dosis van amivantamab wordt verlaagd.
Andere bijwerkingen	Graad 3-4	• Onderbreek Lazcluze en amivantamab totdat de bijwerking is verminderd tot ≤ graad 1 of uitgangsniveau. • Hervat één of beide geneesmiddelen, hervat bij voorkeur eerst Lazcluze in een verlaagde dosis, tenzij sterk wordt vermoed dat de bijwerking verband houdt met Lazcluze. • Overweeg om zowel Lazcluze als amivantamab definitief te staken als er geen herstel optreedt binnen 4 weken.

* Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van amivantamab voor informatie over de aanbevolen dosering van amivantamab.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is er geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn beperkt. De farmacokinetiek van lazertinib bij patiënten met terminaal nierfalen is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met terminaal nierfalen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist. De farmacokinetiek van lazertinib bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van lazertinib bij pediatrische patiënten voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker.

Wijze van toediening

Lazcluze is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel, met of zonder voedsel worden doorgeslikt. Tabletten mogen niet worden geplet, gebroken of gekauwd.

Bij patiënten die tabletten niet in hun geheel kunnen doorslikken, mogen Lazcluze-tabletten (80 mg of 240 mg) worden toegediend na dispersie in niet-koolzuurhoudend water:

- Alle tabletten die nodig zijn voor de voorgeschreven dosis Lazcluze moeten in een klein drinkbekertje worden gedaan.
- Er moeten ten minste 2 theelepels (10 ml) niet-koolzuurhoudend water worden toegevoegd, waarna het bekertje voorzichtig moet worden rondgedraaid totdat de tablet(ten) in kleine stukjes uiteen zijn gevallen.
- De inhoud moet onmiddellijk worden doorgeslikt.
- Het bekertje moet worden gespoeld met ten minste 1 theelepel (5 ml) niet-koolzuurhoudend water om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt ingenomen, en het spoelwater moet onmiddellijk worden gedronken.

Indien nodig kunnen Lazcluze-tabletten (80 mg of 240 mg) worden toegediend via een neus-maagsonde van 8 French of groter:

- Alle tabletten die nodig zijn voor de voorgeschreven dosis Lazcluze moeten in de cilinder van een 20 ml-spuit worden geplaatst. De tabletten mogen niet worden geplet of gebroken.
- Er moet niet-koolzuurhoudend water worden opgetrokken tot aan de 20 ml-markering.
- De spuit moet worden afgesloten met de dop en gedurende 5 minuten op kamertemperatuur worden gehouden.
- Na 5 minuten moet de spuit 15 keer heen en weer worden gedraaid.
- De inhoud moet onmiddellijk via de neus-maagsonde worden toegediend.
- De spuit moet tweemaal worden doorgespoeld met 10 ml niet-koolzuurhoudend water via de neusmaagsonde om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend.

Als op enig moment na inname van Lazcluze braken optreedt, moet de volgende dosis de volgende dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Interstitiële longziekte/pneumonitis

Interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis), met inbegrip van dodelijke voorvallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met lazertinib en amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, door geneesmiddelen geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met steroïden noodzakelijk was of enig bewijs van klinisch actieve ILD werden uitgesloten van de klinische hoofdstudie.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen die wijzen op ILD/pneumonitis (bijv. dyspneu, hoesten, koorts). Als zich symptomen ontwikkelen, moet de behandeling met Lazcluze worden onderbroken in afwachting van onderzoek van deze symptomen. Vermoedelijke ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet gepaste behandeling worden ingesteld. Bij patiënten met bevestigde ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moet Lazcluze definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE)

Bij patiënten die Lazcluze in combinatie met amivantamab kregen, werden voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), waaronder fatale voorvallen (zie rubriek 4.8). In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten wordt niet aanbevolen.

Tekenen en symptomen van voorvallen van VTE moeten worden gemonitord. Patiënten met voorvallen van VTE moeten op klinische indicatie worden behandeld met antistolling. Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit, moet de behandeling worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen op dezelfde dosis worden hervat.

In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet amivantamab worden gestaakt.
De behandeling kan worden voortgezet met Lazcluze op dezelfde dosis (zie rubriek 4.2).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan de zon te beperken tijdens en gedurende 2 maanden na combinatietherapie met Lazcluze. Beschermende kleding en gebruik van een breedspectrum-UVA-/UVB-zonnebrandmiddel worden geadviseerd. Een profylactische benadering ter voorkoming van rash wordt aanbevolen. Dit omvat profylactische therapie bij de start van de behandeling met een oraal antibioticum (bijv. doxycycline of minocycline, 100 mg tweemaal daags) beginnend op dag 1 gedurende de eerste 12 weken van de behandeling, en na voltooiing van de orale antibioticatherapie, een topische antibiotische lotion voor de hoofdhuid (bijv. clindamycine 1%) gedurende de volgende 9 maanden van de behandeling. Niet-comedogene vochtinbrengende huidcrème (bij voorkeur op basis van ceramiden of andere formuleringen die langdurige hydratatie van de huid bieden en geen uitdrogende middelen bevatten) voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidineoplossing om handen en voeten te wassen worden aanbevolen om te gebruiken vanaf dag 1 en voor de duur van de behandeling.

Het wordt aanbevolen dat voorschriften / recepten voor aanvullende topische en/of orale antibiotica en topische corticosteroïden beschikbaar zijn op het moment van de eerste toediening om vertraging in de reactieve behandeling zoveel mogelijk te beperken in het geval dat zich, ondanks profylactische behandeling, rash zou ontwikkelen. Als zich huid- of nagelreacties ontwikkelen, moeten er ondersteunende zorg, topische corticosteroïden en topische en/of orale antibiotica worden toegediend. Bij voorvallen van graad 3 of slecht verdragen voorvallen van graad 2 moeten tevens systemische antibiotica en orale steroïden worden toegediend en moet consultatie met een dermatoloog worden overwogen. Afhankelijk van de ernst moet de dosis van Lazcluze worden verlaagd, de toediening worden onderbroken of definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis, kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten die zich presenteren met verergerende symptomen aan de ogen moeten onmiddellijk naar een oogarts worden verwezen en moeten stoppen met het gebruik van contactlenzen totdat de symptomen zijn beoordeeld.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sterke CYP3A4-inductoren kunnen de plasmaconcentraties van lazertinib verlagen. Lazertinib kan de plasmaconcentraties van CYP3A4- en BCRP-substraten verhogen.

Middelen die de plasmaconcentraties van lazertinib kunnen veranderen

CYP3A4-inductoren

Bij gezonde proefpersonen verlaagde de gelijktijdige toediening met meerdere doses rifampicine (sterke CYP3A4-inductor) de C_{max} van lazertinib met 72% en de AUC met 83%. Gelijktijdige toediening van Lazcluze met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid) moet worden vermeden. De gelijktijdige toediening van Lazcluze met matige CYP3A4-inductoren kan ook de plasmaconcentraties van lazertinib verlagen en daarom moeten matige CYP3A4-inductoren (bijv. bosentan, efavirenz, modafinil) met voorzichtigheid worden gebruikt.

CYP3A4-remmers

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de gelijktijdige toediening met meerdere doses itraconazol (sterke CYP3A4-remmer) de C_{max} van lazertinib met een factor 1,19 en de AUC met een factor 1,46. Er is geen aanpassing van de startdosis vereist wanneer Lazcluze gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-remmers.

Maagzuurverlagende middelen

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van lazertinib waargenomen bij gelijktijdige toediening met maagzuurverlagende middelen (protonpompremmers en H2-receptorantagonisten). Er zijn geen dosisaanpassingen nodig wanneer Lazcluze wordt gebruikt met maagzuurverlagende middelen.

Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door Lazcluze

CYP3A4-substraten

De gelijktijdige toediening met meerdere doses van 160 mg Lazcluze eenmaal daags verhoogde de C_{max} van midazolam (CYP3A4-substraat) met een factor 1,39 en de AUC met een factor 1,47. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die CYP3A4-substraten zijn (bijv. ciclosporine, everolimus, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt, omdat lazertinib de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kan verhogen.

BCRP-substraten

De gelijktijdige toediening met meerdere doses van 160 mg Lazcluze eenmaal daags verhoogde de C_{max} van rosuvastatine (BCRP-substraat) met een factor 2,24 en de AUC met een factor 2,02. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die BCRP-substraten zijn (bijv. sunitinib) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt, omdat lazertinib de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kan verhogen.

CYP1A2-substraten

Inductie van CYP1A2 kan niet worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met CYP1A2-substraten (bijv. tizanidine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 3 weken na de behandeling.

Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. condooms) en geen sperma doneren of opslaan tijdens de behandeling en gedurende 3 weken na de laatste dosis lazertinib.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lazertinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (verminderde overleving van embryo's en foetussen en een lager lichaamsgewicht van de foetussen) (zie rubriek 5.3). Op basis van zijn werkingsmechanisme en de gegevens bij dieren kan lazertinib schadelijke effecten op de foetus hebben als het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Lazertinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij men van oordeel is dat het voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen mogelijke risico's voor de foetus. Indien de patiënt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt, moet zij op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lazertinib of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden of de melkproductie beïnvloeden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet vrouwelijke patiënten worden geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende 3 weken na de laatste dosis lazertinib.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Lazcluze op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek is gebleken dat lazertinib schadelijke effecten heeft op de voortplantingsorganen bij vrouwtjes (verminderde aantallen oestruscycli en corpora lutea) en mannetjes (degeneratieve veranderingen in de testis) en op de vruchtbaarheid van vrouwtjes en mannetjes (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lazcluze heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten aan de behandeling gerelateerde symptomen ervaren (zoals vermoeidheid) die hun concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, wordt aanbevolen dat ze geen voertuig besturen of machines bedienen tot het effect afneemt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen in alle gradaties waren rash (89%), nageltoxiciteit (71%), infusiegerelateerde reactie (amivantamab) (63%), hypoalbuminemie (amivantamab) (48%), hepatotoxiciteit (47%), oedeem (amivantamab) (47%), stomatitis (43%), veneuze trombo-embolie (37%), paresthesie (34%), vermoeidheid (32%), constipatie (29%), diarree (29%), droge huid (26%),

verminderde eetlust (24%), pruritus (24%), hypocalciëmie (21%), overige oogaandoeningen (21%) en nausea (21%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren onder andere veneuze trombo-embolie (11%), pneumonie (4,0%), rash (3,1%), interstitiële longziekte/pneumonitis (2,9%), COVID-19 (2,4%), hepatotoxiciteit (2,4%), pleurale effusie (2,1%), infusie gerelateerde reactie (amivantamab) (2,1%), respiratoir falen (1,4%), vermoeidheid (1,2%), oedeem (amivantamab) (1,2%), hypoalbuminemie (amivantamab) (1,2%) en hyponatriëmie (1,2%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het staken van een van de behandelingen bij patiënten die Lazcluze kregen in combinatie met amivantamab waren rash (6%), infusie gerelateerde reactie (amivantamab) (4,5%), nageltoxiciteit (3,6%), interstitiële longziekte/pneumonitis (2,9%), veneuze trombo-embolie (2,9%), pneumonie (1,9%) en oedeem (amivantamab) (1,7%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die lazertinib in combinatie met amivantamab kregen.

De gegevens weerspiegelen de blootstelling aan lazertinib bij 421 patiënten die lazertinib in combinatie met amivantamab kregen in de MARIPOSA-studie. De mediane blootstelling aan lazertinib was 18,5 maanden (bereik: 0,2 tot 31,4 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten die lazertinib in combinatie met amivantamab kregen

Systeem-/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentiecategorie**	**Elke graad (%)**	**Graad 3-4 (%)**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie[a, b]	Zeer vaak	48	5
Verminderde eetlust		24	1,0
Hypocalciëmie		21	2,1
Hypokaliëmie		14	3,1
Hypomagnesiëmie	Vaak	5	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Paresthesie[a]	Zeer vaak	34	1,7
Duizeligheid[a]		13	0
Oogaandoeningen			
Overige oogaandoeningen[a]	Zeer vaak	21	0,5
Gezichtsvermogen afgenomen[a]	Vaak	4,5	0
Keratitis		2,6	0,5
Groei van de wimpers[a]		1,9	0
Bloedvataandoeningen			
Veneuze trombo-embolie[a]	Zeer vaak	37	11
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte/pneumonitis[a]	Vaak	3,1	1,2
Maagdarmstelselaandoeningen			
Stomatitis[a]	Zeer vaak	43	2,4
Diarree		29	2,1
Constipatie		29	0
Nausea		21	1,2
Braken		12	0,5

Buikpijn[a]		11	0
Hemorroïden	Vaak	10	0,2
Lever- en galaandoeningen			
Hepatotoxiciteit[a]	Zeer vaak	47	9
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash[a]	Zeer vaak	89	27
Nageltoxiciteit[a]		71	11
Droge huid[a]		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom	Vaak	6	0,2
Urticaria		1,2	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Spierspasmen	Zeer vaak	17	0,5
Myalgie		13	0,7
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem[a, b]	Zeer vaak	47	2,9
Vermoeidheid[a]		32	3,8
Pyrexie		12	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusie gerelateerde reactie[b]	Zeer vaak	63	6

[a] gegroepeerde termen

[b] alleen van toepassing op amivantamab

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veneuze trombo-embolie

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE), waaronder diepe veneuze trombose (14,5%) en longembolie (PE) (17,3%), werden gemeld bij 37% van de patiënten die lazertinib in combinatie met amivantamab kregen. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3-4 optraden bij 11%, en overlijden bij 0,5% van de patiënten die lazertinib in combinatie met amivantamab kregen. Voor informatie over profylactische anticoagulantia en de behandeling van VTE-voorvallen, zie rubriek 4.2 en 4.4.

Bij patiënten die lazertinib in combinatie met amivantamab kregen, was de mediane tijd tot het begin van een VTE-voorval 84 dagen. Voorvallen van VTE leidden bij 2,9% van de patiënten tot stopzetting van een van de behandelingen.

Interstitiële longziekte (ILD/pneumonitis)

Interstitiële longziekte of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis) zijn zowel gemeld bij gebruik van lazertinib in combinatie met amivantamab als met andere EGFR-remmers. ILD of pneumonitis werd gemeld bij 3,1% van de patiënten die werden behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab, waaronder 0,2% fatale gevallen. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, geneesmiddelgeïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met een steroïd nodig was of enig bewijs van klinisch actieve ILD werden van de klinische studie uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid zijn voorgekomen. Rash kwam voor bij 89% van de patiënten die werden behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 optraden bij 27% van de patiënten. Rash die leidde tot het stoppen met een van de behandelingen kwam voor bij 6% van de patiënten. Rash ontwikkelde zich doorgaans binnen de eerste 4 behandelweken, met een mediane tijd tot ontstaan van 14 dagen. Nageltoxiciteit kwam voor bij patiënten die werden behandeld met

lazertinib in combinatie met amivantamab. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van nageltoxiciteit van graad 3 optraden bij 11% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Er werd een fase II-studie uitgevoerd bij patiënten die werden behandeld met Lazcluze in combinatie met amivantamab om het gebruik van profylactische therapie met een oraal antibioticum, een topisch antibioticum op de hoofdhuid, een vochtinbrengende crème op het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en een antisepticum op handen en voeten te beoordelen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er werd een vermindering van de incidentie van dermatologische bijwerkingen van ≥ graad 2 tijdens de eerste 12 weken van de behandeling aangetoond, in vergelijking met de standaard dermatologische behandeling die in de klinische praktijk wordt gebruikt (38,6% vs. 76,5%; $p < 0,0001$). Bovendien was er een vermindering van bijwerkingen van ≥ graad 2 met betrekking tot de hoofdhuid in de eerste 12 weken van de behandeling (8,6% vs. 29,4%), in combinatie met een lagere incidentie van dosisverlagingen (7,1% vs. 19,1%), onderbrekingen (15,7% vs. 33,8%) en stopzettingen van de behandeling (1,4% vs. 4,4%) als gevolg van dermatologische bijwerkingen.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (2,6%), kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab. Andere gemelde bijwerkingen waren onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen. De meeste voorvallen waren van graad 1-2 (zie rubriek 4.4).

Hepatotoxiciteit

Reacties in verband met hepatotoxiciteit kwamen voor bij 47% van de patiënten behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab. De meeste voorvallen waren van graad 1-2, terwijl hepatotoxiciteit van graad 3-4 optrad bij 9% van de patiënten. De meeste voorvallen hielden verband met verhogingen van serumtransaminasen (36% alanine-aminotransferase verhoogd en 29% aspartaataminotransferase verhoogd). De meeste patiënten met verhogingen van transaminasen konden doorgaan met de studiebehandeling zonder aanpassing van de studiebehandeling, terwijl een klein aantal werd behandeld met een dosisonderbreking of met een dosisverlaging. Er waren geen gevallen van leverfalen of fatale gevallen van hepatotoxiciteit in klinische studies met lazertinib in combinatie met amivantamab.

Geïsoleerde meldingen van verhoogde alkalische fosfatase en langdurig verhoogde bilirubine zijn vastgesteld met lazertinib als monotherapie.

Paresthesie

Paresthesie kwam voor bij 34% van de patiënten behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab. De meeste voorvallen waren van graad 1-2, terwijl paresthesie van graad 3 optrad bij 1,7% van de patiënten. Bij de meeste patiënten met paresthesie verdween de bijwerking met dosisonderbreking of dosisverlaging.

Stomatitis

Stomatitis kwam voor bij 43% van de patiënten behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab. De meeste voorvallen waren van graad 1-2, terwijl stomatitis van graad 3 optrad bij 2,4% van de patiënten.

Diarree

Diarree kwam voor bij 29% van de patiënten behandeld met lazertinib in combinatie met amivantamab. De meeste voorvallen waren van graad 1-2, terwijl diarree van graad 3 optrad bij 2,1% van de patiënten.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er zijn beperkte klinische gegevens met lazertinib bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.1). Oudere patiënten (≥ 65 jaar) meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger in vergelijking met patiënten < 65 jaar (81% vs. 70%). Bij vergelijkbare percentages dosisonderbrekingen en dosisverlagingen was het percentage bijwerkingen dat leidde tot stopzetten van een van de behandelingen hoger bij patiënten ≥ 65 jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar (47% vs. 25%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosering met Lazcluze. Staak Lazcluze in het geval van een overdosering en neem algemene ondersteunende maatregelen. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EB09.

Werkingsmechanisme

Lazertinib is een irreversibele EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI). Het remt selectief zowel primaire activerende EGFR-mutaties (exon 19-deleties en exon 21 L858R-substitutiemutaties) als de EGFR T790M-resistentiemutatie, terwijl het minder werkzaam is tegen wild-type EGFR.

Farmacodynamische effecten

Op basis van de blootstelling-responsanalyses voor veiligheid leek er een tendens te zijn dat paresthesie en stomatitis meer voorkomen naarmate de blootstelling aan lazertinib hoger is.

Cardiale elektrofysiologie

Het potentieel van lazertinib voor het verlengen van het QTc-interval werd geëvalueerd door middel van een blootstelling-responsanalyse uitgevoerd met klinische gegevens van 243 NSCLC-patiënten die in een fase I/II-studie 20, 40, 80, 120, 160, 240 of 320 mg lazertinib eenmaal daags kregen. De blootstelling-responsanalyse liet geen klinisch relevante relatie zien tussen de plasmaconcentratie van lazertinib en de verandering in het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

MARIPOSA is een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie met actieve controle, waarin de werkzaamheid en veiligheid van Lazcluze in combinatie met amivantamab worden beoordeeld in vergelijking met osimertinib monotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling. Patiëntmonsters moesten een van de twee veel voorkomende EGFR-mutaties hebben (exon 19-deletie of exon 21 L858R-substitutiemutatie), zoals geïdentificeerd met lokale tests. Tumorweefsel (94%) en/of plasmamonsters (6%) van alle patiënten werden lokaal getest om de EGFR-exon 19-deletie en/of -exon 21 L858R-substitutiemutatiestatus te bepalen, bij 65% van de patiënten met gebruikmaking van de polymerasekettingreactie (PCR) en bij 35% met *next generation sequencing* (NGS).

In totaal werden 1074 patiënten gerandomiseerd (2:2:1) voor het krijgen van Lazcluze in combinatie met amivantamab, osimertinib monotherapie, of Lazcluze monotherapie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Lazcluze werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 240 mg. Amivantamab werd gedurende 4 weken eenmaal per week intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), daarna vanaf week 5 elke 2 weken. Osimertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 80 mg. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van EGFR-mutatietype (exon 19-deletie of exon 21 L858R-substitutiemutatie), ras (Aziatisch of niet-Aziatisch) en voorgeschiedenis van hersenmetastase (ja of nee).

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 63 (bereik: 25-88) jaar met 45% van de patiënten ≥ 65 jaar en 11% ≥ 75 jaar; 62% was vrouw; en 59% was Aziatisch en 38% was wit. De *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performantiestatus bij aanvang was 0 (34%) of 1 (66%); 69% had nooit gerookt; 41% had eerdere hersenmetastasen; en 90% had stadium IV kanker bij de initiële diagnose. Met betrekking tot de EGFR-mutatiestatus had 60% exon 19-deleties en 40% exon 21 L858R-substitutiemutaties.

Lazcluze in combinatie met amivantamab toonde een statistisch significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) volgens BICR-beoordeling.

De eindanalyse van de OS toonde een statistisch significante verbetering in OS voor Lazcluze in combinatie met amivantamab in vergelijking met de OS voor osimertinib (zie tabel 4 en figuur 2).

Tabel 4, figuur 1 en figuur 2 geven een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten voor Lazcluze in combinatie met amivantamab.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N = 429)	**Osimertinib (N = 429)**
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal voorvallen	192 (45%)	252 (59%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95%-BI); p-waarde	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Algehele overleving (OS)		
Aantal voorvallen	173 (40%)	217 (51%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (95%-BI); p-waarde	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Objectief responspercentage (ORR)[a, b]		
ORR % (95%-BI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)

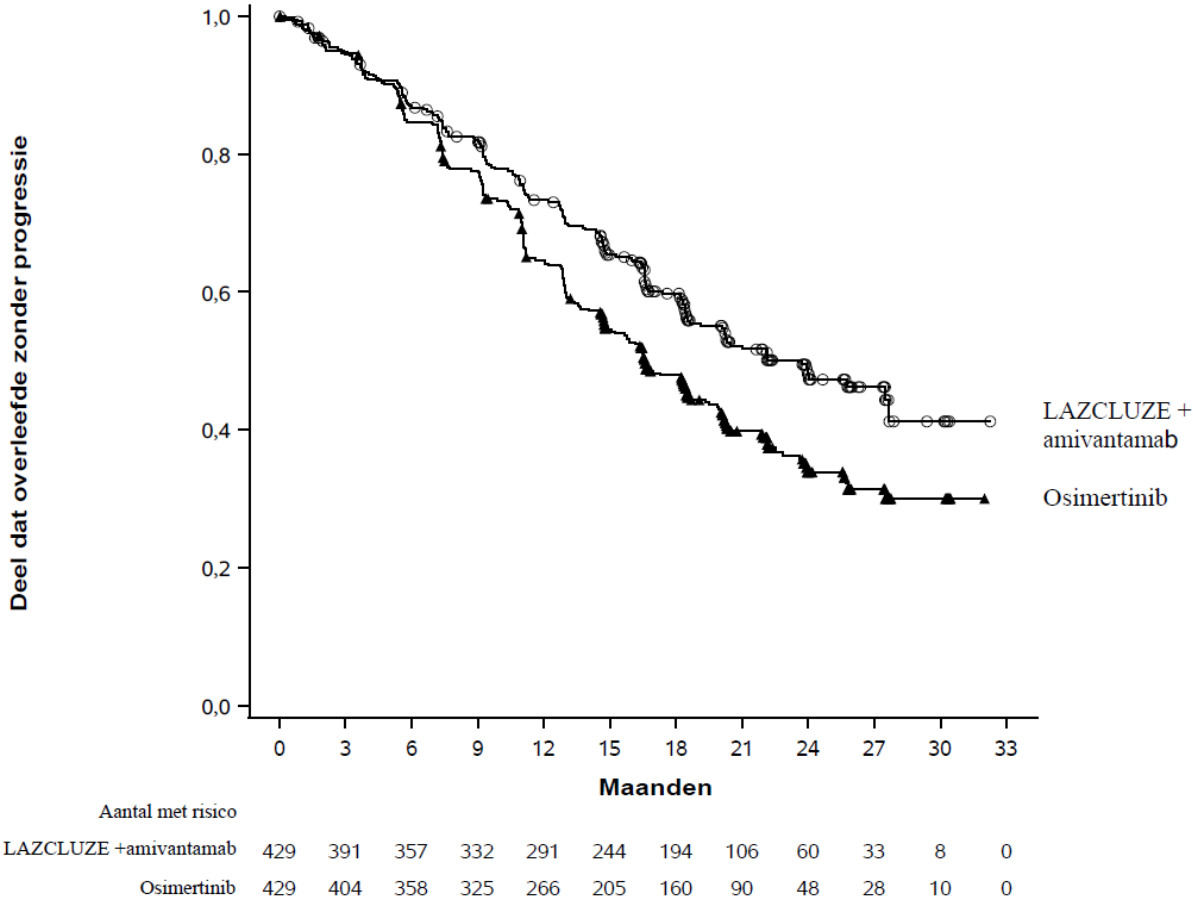
Responsduur (DOR)[a, b]		
Mediaan, maanden (95%-BI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable*).
PFS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 11 augustus 2023 met een mediane *follow-up* van 22,0 maanden. ORR- en DOR-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 13 mei 2024 met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden. OS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 04 december 2024 met een mediane *follow-up* van 37,8 maanden.

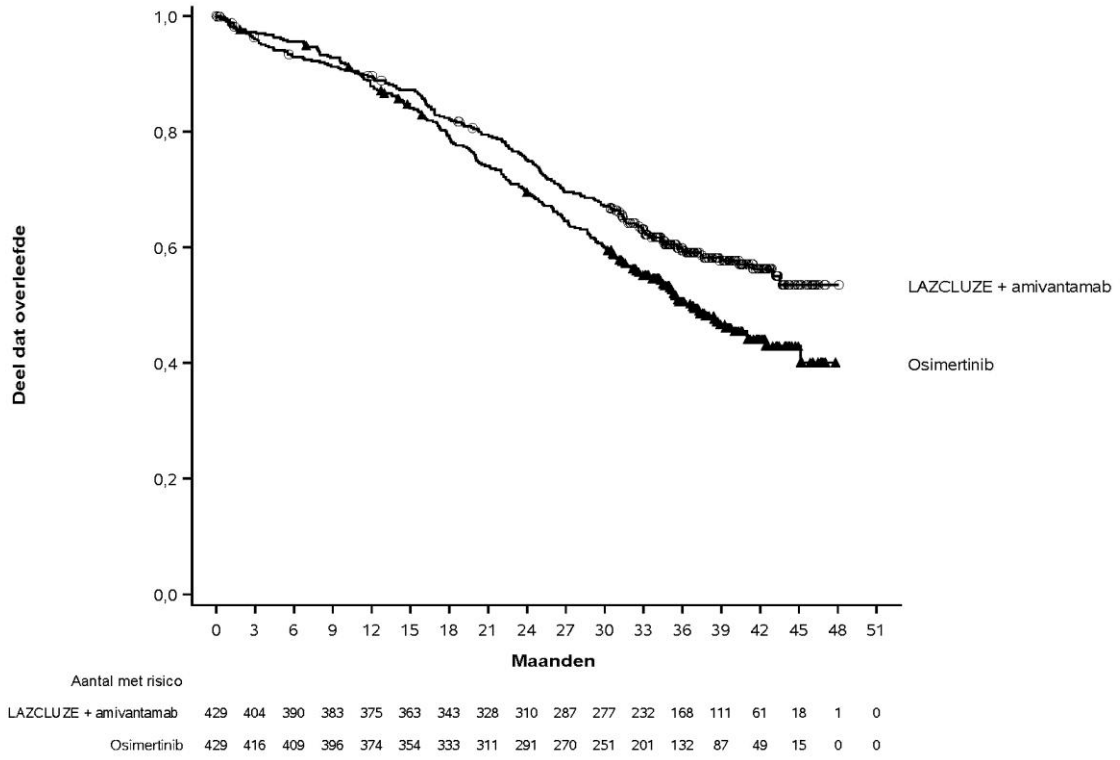
[a] BICR volgens RECIST v1.1.

[b] Gebaseerd op bevestigde responders.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de PFS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten, volgens BICR-oordeel



Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de OS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten



Intracraniële ORR en DOR volgens BICR waren vooraf gespecificeerde eindpunten in MARIPOSA. In de subset van patiënten met intracraniële laesies bij aanvang toonde de combinatie van Lazcluze en amivantamab een vergelijkbare intracraniële ORR als de controle. Per protocol kregen alle patiënten in MARIPOSA seriële MRI's van de hersenen om de intracraniële respons en de duur te beoordelen. De resultaten staan samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Intracraniële ORR en DOR volgens BICR-oordeel bij proefpersonen met intracraniële laesies bij aanvang

	Lazcluze + amivantamab (N = 180)	**Osimertinib (N = 186)**
Beoordeling van de intracraniële tumorrespons		
Intracraniële ORR (CR + PR), % (95%-BI)	78% (71%; 84%)	77% (71%; 83%)
Complete respons	64%	59%
Intracraniële DOR		
Mediaan, maanden (95%-BI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable*)
Resultaten van intracraniële ORR en DOR zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 04 december 2024, met een mediane *follow-up* van 37,8 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lazcluze in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niet-kleincellige longkanker.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na eenmalige en meervoudige orale toediening eenmaal daags namen de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van lazertinib en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) ongeveer evenredig toe met de dosis over een dosisbereik van 20 tot 320 mg.

De *steady-state*-plasmablootstelling werd bereikt op dag 15 van eenmaaldaagse toediening en met de dosis van 240 mg eenmaal daags werd bij *steady state* een ongeveer 2-voudige accumulatie waargenomen.

De plasmablootstelling van lazertinib was vergelijkbaar wanneer lazertinib werd toegediend in combinatie met amivantamab of als monotherapie.

Absorptie

De mediane tijd tot het bereiken van de C_{max} na een eenmalige dosis en bij *steady state* was vergelijkbaar en varieerde van 2 tot 4 uur.

Na toediening van 240 mg lazertinib met een vetrijke maaltijd (800~1.000 kcal, vetgehalte ongeveer 50%) waren de C_{max} en de AUC van lazertinib vergelijkbaar met die onder nuchtere omstandigheden, wat suggereert dat lazertinib met of zonder voedsel kan worden ingenomen.

Distributie

Lazertinib werd uitgebreid verdeeld, met een gemiddeld (CV%) schijnbaar verdelingsvolume van 4.264 (43,2%) l bij een dosis van 240 mg. De gemiddelde (CV%) plasma-eiwitbinding van lazertinib was bij mensen ongeveer 99,2% (0,13%). Lazertinib vertoonde na orale toediening en tijdens *in-vitro*-incubaties covalente binding aan menselijke bloed- en plasma-eiwitten.

Metabolisme

Lazertinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door glutathionconjugatie, hetzij enzymatisch via glutathion-S-transferase (GST) hetzij niet-enzymatisch, en ook door CYP3A4. De meest voorkomende metabolieten zijn glutathionkatabolieten en deze worden als klinisch inactief beschouwd. De plasmablootstelling van lazertinib werd beïnvloed door het GSTM1-gemedieerde metabolisme, wat leidde tot een lagere blootstelling (verschil minder dan 2-voudig) bij *Non-null*-GSTM1-patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de GSTM1-status.

Eliminatie

De gemiddelde (CV%) schijnbare klaring en terminale halfwaardetijd van lazertinib bij een dosis van 240 mg waren respectievelijk 44,5 (29,5%) l/h en 64,7 (32,8%) uur.

Excretie

Na een eenmalige orale dosis radioactief gemerkt lazertinib werd ongeveer 86% van de dosis teruggevonden in de feces (< 5% als onveranderd) en 4% in de urine (< 0,5% als onveranderd).

Gelijktijdige toediening met OCT1- en UGT1A1-substraten

De gelijktijdige toediening van meerdere doses Lazcluze verhoogde de C_{max} en AUC van metformine (OCT1-substraat) niet. Lazcluze remt OCT1 niet.

Gebaseerd op *in-vitro*-studies, kan Lazcluze UGT1A1 remmen. Vanwege het gebrek aan effect op indirecte bilirubinespiegels in klinisch onderzoek wordt echter geen klinisch relevante interactie verwacht met UGT1A1-substraten.

Bijzondere populaties

Ouderen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch betekenisvolle leeftijdsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van lazertinib waargenomen.

Nierinsufficiëntie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is er geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 15 tot 89 ml/min. De gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR van 15 tot 29 ml/min) zijn beperkt (n = 3), maar er zijn geen aanwijzingen dat bij deze patiënten dosisaanpassing vereist is. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met terminaal nierfalen (eGFR < 15 ml/min).

Leverinsufficiëntie

Op basis van bevindingen uit klinisch farmacologisch onderzoek had matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van lazertinib bij eenmalige toediening. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte (totaalbilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN of ULN < totaalbilirubine ≤ 1,5 × ULN en ongeacht welke ASAT-waarde) of matige (1,5 × ULN < totaalbilirubine ≤ 3 × ULN en ongeacht welke ASAT-waarde) leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (totaalbilirubine > 3 × ULN en ongeacht welke ASAT-waarde).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van lazertinib is bij pediatrische patiënten niet onderzocht.

Andere populaties

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van lazertinib waargenomen op basis van geslacht, lichaamsgewicht, ras, etniciteit, laboratoriumbepalingen bij aanvang (creatinineklaring, albumine, alanine-aminotransferase, alkalische fosfatase, aspartaataminotransferase), ECOG-performantiestatus, EGFR-mutatietype, kankerstadium bij initiële diagnose, eerdere behandelingen, hersenmetastase en voorgeschiedenis van roken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste bevindingen die werden waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde doses lazertinib bij ratten en honden bestonden uit lichte epitheliale atrofie tot degeneratieve erosies, ontsteking, en necrose van het oog (hoornvliesatrofie), huid (dunne en ruwe haarvacht, haarfollikeldegeneratie, alopecia, zweer), lever (verhoogde leverenzymen, Kupffercelhypertrofie en hepatocellulaire necrose), longen (infiltraat van alveolaire macrofagen, longontsteking en hyperplasie van type II-alveolaire cellen), nieren (tubulusdilatatie, papilnecrose, verhoogd ureumstikstof, creatinine (alleen bij vrouwen), anorganisch fosfor en kalium), maag-darmkanaal (atrofie van het slokdarmepitheel, villusvervaging/-fusie in duodenum en jejunum, vloeibare feces), voortplantingssysteem (degeneratie van de testistubuli, hypospermie, verminderde oestruscycli en corpora lutea, atrofie in baarmoeder en vagina). Deze bevindingen werden waargenomen bij dieren bij blootstellingsbereiken van 0,9 - 3,4 x de geschatte blootstelling bij patiënten aan wie de aanbevolen dosis (240 mg) werd toegediend en verdwenen geheel of gedeeltelijk tijdens de herstelfasen. Het hart werd alleen bij de hond als doelorgaan beschouwd en necrose kwam voor bij blootstellingsniveaus van 7x de verwachte blootstellingsniveaus bij de aanbevolen dosis bij de mens.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen bewijs van genotoxiciteit voor lazertinib waargenomen bij *in vitro* uitgevoerde bacteriële mutageniteitstests, *in vitro* uitgevoerde tests voor chromosoomafwijking, en *in vivo* uitgevoerde micronucleus-tests bij ratten. Er zijn geen langetermijnstudies bij dieren uitgevoerd om het carcinogene potentieel van lazertinib te onderzoeken.

Reproductietoxicologie

Op basis van dieronderzoek kan de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen worden aangetast door behandeling met lazertinib. Degeneratieve veranderingen waren aanwezig in de testes van ratten en honden, resulterend in verminderd luminaal sperma bij honden na blootstelling aan lazertinib gedurende 1 maand in klinisch relevante blootstellingsniveaus. Er werden verminderde aantallen corpora lutea waargenomen in de ovaria van ratten die gedurende ≥ 1 maand aan lazertinib waren blootgesteld in klinisch relevante blootstellingsniveaus. In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij mannelijke en vrouwelijke ratten induceerde lazertinib een afname van het aantal oestruscycli, een toename van post-implantatieverlies en een afname van het aantal levende nakomelingen per worp bij of onder het dosisniveau dat de klinische blootstelling van de mens bij de aanbevolen dosis van 240 mg benaderde.

In embryofoetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen werd ontwikkelingstoxiciteit waargenomen. Bij ratten werd een afname van het foetale lichaamsgewicht in samenhang met maternale toxiciteit waargenomen bij een maternale blootstelling die ongeveer 4 keer hoger was dan de klinische blootstelling bij de mens bij 240 mg. Bij konijnen werd een verhoogde incidentie van schedelbotfusie (arcus zygomaticus vergroeid met de processus maxillaris) bij de foetus waargenomen bij maternale blootstelling fors lager dan de klinische blootstelling bij de mens bij 240 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydrofoob colloïdaal silica
Croscarmellose-natrium (E468)
Microkristallijne cellulose (E460 (i))
Mannitol (E421)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Lazcluze 80 mg filmomhulde tabletten

Macrogolpoly(vinylalcohol)-entcopolymeer (E1209)
Polyvinylalcohol (E1203)
Glycerol-monocaprylocapraat type I (E471)
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

Lazcluze 240 mg filmomhulde tabletten

Macrogolpoly(vinylalcohol)-entcopolymeer (E1209)
Polyvinylalcohol (E1203)
Glycerol-monocaprylocapraat type I (E471)
Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lazcluze 80 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking

Polyvinylchloride-polychloortrifluorethyleen (PVC-PCTFE) film en aluminium doordrukfolie.
- Eén doos bevat 56 filmomhulde tabletten (2 walletverpakkingen met elk 28 tabletten).

Fles

Witte ondoorzichtige fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige sluiting van polypropyleen, met 60 of 90 tabletten. Elke doos bevat één flesje.

Lazcluze 240 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking

Polyvinylchloride-polychloortrifluorethyleen (PVC-PCTFE) film en aluminium doordrukfolie.
- Eén doos bevat 14 filmomhulde tabletten (1 walletverpakking met 14 tabletten).
- Eén doos bevat 28 filmomhulde tabletten (2 walletverpakkingen met elk 14 tabletten).

Fles

Witte ondoorzichtige fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één flesje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

20/01/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/09/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.