**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lazcluze 80 mg tabletki powlekane
Lazcluze 240 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lazcluze 80 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg lazertynibu (w postaci mezylanu jednowodnego)

Lazcluze 240 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 240 mg lazertynibu (w postaci mezylanu jednowodnego)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Lazcluze 80 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna tabletka o długości 14 mm, z wytłoczonym napisem „LZ” z jednej strony i „80” z drugiej strony.

Lazcluze 240 mg tabletki powlekane

Czerwono-fioletowa, owalna tabletka o długości 20 mm z wytłoczonym napisem „LZ” z jednej strony i „240” z drugiej strony.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer, NSCLC*) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Lazcluze powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Lazcluze należy ustalić dodatni status mutacji EGFR w próbkach tkanki guza lub osocza za pomocą zwalidowanej metody badania. Jeśli nie wykryto mutacji w próbce osocza, należy zbadać tkankę guza, jeśli jest dostępna w wystarczającej ilości

i jakości, ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników przy użyciu testu osoczowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Lazcluze wynosi 240 mg raz na dobę w skojarzeniu z amiwantamabem.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Lazcluze w dowolnym momencie przed podaniem amiwantamabu, jeśli jest on podawany tego samego dnia. Zalecane dawkowanie amiwantamabu znajduje się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego amiwantamabu.

*Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) podczas jednoczesnego stosowania z amiwantamabem*

Na początku leczenia należy profilaktycznie podawać leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (ang. *venous thromboembolic,* VTE) u pacjentów otrzymujących produkt Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego antykoagulantu o bezpośrednim działaniu (ang. *direct acting oral anticoagulant*, DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low molecular weight heparin,* LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

*Reakcje dotyczące skóry i paznokci*

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji skórnych i dotyczących paznokci u pacjentów otrzymujących produkt Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem zaleca się profilaktyczne stosowanie doustnych i miejscowych antybiotyków. Zaleca się również stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego do skóry (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty zapewniające długotrwałe nawilżenie skóry i niezawierające środków wysuszających) na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chlorheksydyny do mycia rąk i stóp. Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie i przez 2 miesiące po zakończeniu terapii skojarzonej produktem leczniczym Lazcluze. Więcej informacji na temat profilaktyki reakcji skórnych i dotyczących paznokci znajduje się w punkcie 4.4.

*Czas trwania leczenia*

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanej toksyczności.

*Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Lazcluze można ją podać w ciągu 12 godzin. Jeśli od podania dawki minęło więcej niż 12 godzin, **nie** należy podawać pominiętej dawki, a następną dawkę należy podać zgodnie ze zwykłym schematem dawkowania.

*Modyfikacje dawki*

Zalecane zmniejszenie dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecane zmniejszenie dawki produktu leczniczego Lazcluze w razie wystąpienia działań niepożądanych**

| **Zmniejszenie dawki** | **Zalecane dawkowanie** |
|---|---|
| Dawka początkowa | 240 mg raz na dobę |
| 1. zmniejszenie dawki | 160 mg raz na dobę |
| 2. zmniejszenie dawki | 80 mg raz na dobę |
| 3. zmniejszenie dawki | Odstawić produkt leczniczy Lazcluze |

Modyfikacje dawki w przypadku określonych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

Informacje na temat modyfikacji dawki amiwantamabu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego amiwantamabu.

**Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych***

| **Działanie niepożądane** | **Nasilenie** | **Modyfikacja dawki** |
|---|---|---|
| **Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial lung disease,* ILD)/nieinfekcyjne zapalenie płuc** | Każdy stopień | • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu w przypadku podejrzenia ILD/nieinfekcyjnego zapalenia płuc.<br>• Na stałe odstawić produkt leczniczy Lazcluze i amiwantamab w przypadku potwierdzenia ILD/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. |
| **Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. *Venous thromboembolic*, VTE)** (patrz punkt 4.4) | Zdarzenia z niestabilnością kliniczną (np. niewydolność oddechowa lub zaburzenia czynności serca) | • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić podawanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce. |
| | Nawracające zdarzenie VTE pomimo terapeutycznego poziomu działania przeciwzakrzepowego | • Należy na stałe odstawić amiwantamab. Leczenie można kontynuować stosując produkt leczniczy Lazcluze w tej samej dawce. |
| **Reakcje skórne i dotyczące paznokci** (patrz punkt 4.4) | Stopień 1. | • Należy rozpocząć leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.<br>• Ponowna ocena po 2 tygodniach. |
| | Stopień 2. | • Należy rozpocząć leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.<br>• Jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa, należy zmniejszyć dawkę amiwantamabu i kontynuować podawanie produktu leczniczego Lazcluze.<br>• Oceniać stan co 2 tygodnie, w przypadku braku poprawy, zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Lazcluze do czasu uzyskania stopnia ≤1. (tabela 1). |

| | | |
|---|---|---|
| | Stopień 3. | • Należy rozpocząć leczenie wspomagające zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.<br>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu.<br>• Po zmniejszeniu nasilenia do stopnia ≤ 2. należy wznowić podawanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki, zmniejszając najpierw dawkę amiwantamabu.<br>• Jeśli w ciągu 2 tygodni nie nastąpi poprawa, należy na stałe odstawić zarówno produkt leczniczy Lazcluze, jak i amiwantamab. |
| | Stopień 4. (w tym ciężkie pęcherzowe lub złuszczające stany skóry, np. martwica toksyczno-rozpływna naskórka) | • Na stałe odstawić amiwantamab i wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Lazcluze.<br>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze do czasu uzyskania stopnia ≤2. lub wartości wyjściowej.<br>• Po zmniejszeniu nasilenia do stopnia ≤2. należy wznowić leczenie produktem leczniczym Lazcluze w tej samej dawce. |
| **Hepatotoksyczność** | Stopień 3.-4. | • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu.<br>• Po zmniejszeniu nasilenia do stopnia ≤1. należy wznowić podawanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki, zmniejszając najpierw dawkę amiwantamabu. |
| **Parestezje** | Stopień 3.-4. | • Należy rozpocząć leczenie wspomagające.<br>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze do czasu uzyskania stopnia ≤1. lub wartości wyjściowej. Wznowić leczenie produktem leczniczym Lazcluze w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki.<br>• Należy rozważyć odstawienie na stałe produktu leczniczego Lazcluze, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 4 tygodni. |
| **Biegunka** | Stopień 3. | • Należy rozpocząć leczenie wspomagające.<br>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu.<br>• Po zmniejszeniu nasilenia do stopnia ≤1. należy wznowić podawanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki, zmniejszając najpierw dawkę amiwantamabu. |

| | | |
|---|---|---|
| | Stopień 4. | • Należy rozpocząć leczenie wspomagające.<br>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu.<br>• Po zmniejszeniu nasilenia do stopnia ≤1. należy zmniejszyć dawki, zmniejszając najpierw dawkę amiwantamabu. |
| **Zapalenie jamy ustnej** | Stopień 3.-4. | • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu.<br>• Po zmniejszeniu nasilenia do stopnia ≤2. należy wznowić podawanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki, zmniejszając najpierw dawkę amiwantamabu. |
| **Inne działania niepożądane** | Stopień 3.-4. | • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu do czasu ustąpienia działania niepożądanego do stopnia ≤1. lub do wartości wyjściowej.<br>• Wznowić stosowanie jednego lub obu produktów leczniczych, preferencyjnie wznawiając najpierw stosowanie produktu leczniczego Lazcluze w zmniejszonej dawce, chyba że istnieje silne podejrzenie, że działanie niepożądane jest związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lazcluze.<br>• Należy rozważyć odstawienie na stałe zarówno produktu leczniczego Lazcluze, jak i amiwantamabu, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 4 tygodni. |

* Informacje dotyczące zalecanego dawkowania amiwantamabu znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego amiwantamabu.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. PK lazertynibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest nieznana. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. PK lazertynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest nieznana. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*

Nie ma istotnego zastosowania lazertynibu w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lazcluze jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletek nie należy kruszyć, dzielić ani żuć.

Pacjentom, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, tabletki Lazcluze (80 mg lub 240 mg) można podać po rozpuszczeniu w wodzie niegazowanej:
- Wszystkie tabletki niezbędne do przyjęcia przepisanej dawki produktu Lazcluze należy umieścić w małym kubku.
- Należy dodać co najmniej 2 łyżeczki (10 ml) wody niegazowanej i delikatnie obracać kubkiem, aż tabletka/tabletki rozpadną się na małe kawałki.
- Zawartość należy natychmiast połknąć.
- Kubek należy przepłukać co najmniej 1 łyżeczką (5 ml) wody niegazowanej, aby upewnić się, że cała dawka została przyjęta, a płyn należy natychmiast wypić.

W razie konieczności tabletki Lazcluze (80 mg lub 240 mg) można podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy o średnicy 8 French lub większej:
- Wszystkie tabletki, niezbędne do podania przepisanej dawki produktu Lazcluze, należy umieścić w strzykawce o pojemności 20 ml. Tabletek nie należy rozgniatać ani dzielić.
- Należy napełnić strzykawkę wodą niegazowaną do poziomu 20 ml.
- Strzykawkę należy zamknąć zatyczką i pozostawić w temperaturze pokojowej na 5 minut.
- Po upływie 5 minut strzykawkę należy obrócić 15 razy tam i z powrotem.
- Zawartość należy natychmiast podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.
- Należy przepłukać dwukrotnie zgłębnik nosowo-żołądkowy za pomocą strzykawki zawierającej 10 ml niegazowanej wody, aby upewnić się, że podano całą dawkę.

Jeśli w dowolnym momencie po przyjęciu produktu leczniczego Lazcluze wystąpią wymioty, kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

U pacjentów leczonych lazertynibem i amiwantamabem zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) lub działania niepożądane podobne do ILD (np. nieinfekcyjne zapalenie płuc), w tym zdarzenia zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Pacjenci z ILD w wywiadzie, ILD wywołaną lekami, popromiennym zapaleniem płuc, które wymagało leczenia sterydami, lub z jakimikolwiek dowodami klinicznie aktywnej ILD zostali wyłączeni z głównego badania klinicznego.

Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem objawów wskazujących na ILD/nieinfekcyjne zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Lazcluze do czasu zbadania tych objawów. Należy ocenić podejrzewaną ILD lub działania niepożądane podobne do ILD i w razie potrzeby rozpocząć odpowiednie leczenie. Produkt leczniczy Lazcluze należy na stałe odstawić u pacjentów z potwierdzoną ILD lub działaniami niepożądanymi podobnymi do ILD (patrz punkt 4.2).

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem zgłaszano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis,* DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism,* PE), w tym zdarzenia zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci powinni otrzymywać profilaktyczne dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego o bezpośrednim działaniu (DOAC) lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Nie zaleca się stosowania antagonistów witaminy K.

Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE. Pacjenci ze zdarzeniami VTE powinni być leczeni przeciwzakrzepowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zdarzeń VTE, którym towarzyszy niestabilność kliniczna, leczenie należy wstrzymać do czasu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta. Następnie można wznowić stosowanie obu produktów leczniczych w tej samej dawce.

W przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy przerwać stosowanie amiwantamabu. Leczenie można kontynuować produktem leczniczym Lazcluze w tej samej dawce (patrz punkt 4.2).

Reakcje dotyczące skóry i paznokci

Wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry), świąd i suchość skóry występowały u pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby ograniczyli ekspozycję na słońce w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia skojarzonego produktem leczniczym Lazcluze. Zaleca się stosowanie odzieży ochronnej i filtrów przeciwsłonecznych UVA/UVB o szerokim spektrum działania. Zalecane jest profilaktyczne podejście do zapobiegania wysypce. Obejmuje ono, na początku terapii, profilaktyczne podawanie doustnego antybiotyku (np. doksycyklinę lub minocyklinę, 100 mg dwa razy na dobę) rozpoczynając w dniu 1. przez 12 pierwszych tygodni leczenia, a po zakończeniu doustnej antybiotykoterapii miejscowy antybiotyk (np. 1% klindamycynę) na skórę głowy przez kolejne 9 miesięcy leczenia. Zaleca się stosowanie niekomedogennego środka nawilżającego (preferowane są preparaty na bazie ceramidów lub inne preparaty, które zapewniają długotrwałe nawilżenie skóry i nie zawierają środków wysuszających) do skóry twarzy i całego ciała (z wyjątkiem skóry głowy) oraz roztworu chloroheksydyny do mycia rąk i stóp, rozpoczynając w dniu 1., i kontynuować podczas leczenia.

Zaleca się wystawić recepty na stosowane miejscowo i (lub) doustnie antybiotyki i stosowane miejscowo kortykosteroidy w momencie rozpoczęcia dawkowania, aby zminimalizować wszelkie opóźnienia w postępowaniu reaktywnym jeśli wystąpi wysypka mimo zastosowania profilaktyki. Jeśli wystąpią reakcje skórne lub reakcje dotyczące paznokci, należy zastosować terapię wspomagającą, podać stosowane miejscowo kortykosteroidy oraz stosowane miejscowo i (lub) doustnnie antybiotyki. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub źle tolerowanych zdarzeń stopnia 2. należy również podać stosowane ogólnoustrojowo antybiotyki i doustne steroidy oraz rozważyć konsultację dermatologiczną. W zależności od stopnia ciężkości należy zmniejszyć dawkę produktu Lazcluze, przerwać jego stosowanie lub odstawić go na stałe (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią nasilające się objawy oczne, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty i powinni zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych do czasu oceny objawów.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Silne induktory CYP3A4 mogą zmniejszać stężenie lazertynibu w osoczu. Lazertynib może zwiększać stężenie substratów CYP3A4 i BCRP w osoczu.

Substancje, które mogą zmieniać stężenie lazertynibu w osoczu

*Induktory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie dawek wielokrotnych ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4) zmniejszało stężenie lazertynibu $C_{max}$ o 72% i AUC o 83% u zdrowych osób. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Lazcluze z silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lazcluze z umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może również zmniejszać stężenie lazertynibu w osoczu, dlatego umiarkowane induktory CYP3A4 (np. bosentan, efawirenz, modafinil) należy stosować ostrożnie.

*Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie dawek wielokrotnych itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) powodowało 1,19-krotne zwiększenie $C_{max}$ i 1,46-krotne zwiększenie AUC lazertynibu u zdrowych osób. Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Lazcluze z inhibitorami CYP3A4.

*Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce lazertynibu podczas jednoczesnego stosowania z produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H2). Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdy produkt leczniczy Lazcluze jest stosowany z produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.

Leki, których stężenie w osoczu może być zmienione przez produkt leczniczy Lazcluze

*Substraty CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 160 mg produktu leczniczego Lazcluze raz na dobę powodowało 1,39- krotne zwiększenie $C_{max}$ midazolamu (substratu CYP3A4) i 1,47-krotne zwiększenie AUC. Produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami CYP3A4 (np. cyklosporyna, ewerolimus, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus) należy stosować ostrożnie, ponieważ lazertynib może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu.

*Substraty BCRP*

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 160 mg produktu leczniczego Lazcluze raz na dobę powodowało 2,24- krotne zwiększenie stężenia rosuwastatyny (substratu BCRP) $C_{max}$ i 2,02-krotne zwiększenie AUC. Produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami BCRP (np. sunitynib), należy stosować ostrożnie, ponieważ lazertynib może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu.

*Substraty CYP1A2*

Nie można wykluczyć indukcji CYP1A2. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z substratami CYP1A2 (np. tyzanidyną).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 tygodni po jego zakończeniu.

Pacjentom płci męskiej i ich partnerkom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji (np. prezerwatywy) oraz nieoddawanie ani nieprzechowywanie nasienia w trakcie leczenia i przez 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki lazertynibu.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania lazertynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (zmniejszona przeżywalność zarodka i płodu, i zmniejszona masa ciała płodu) (patrz punkt 5.3). W oparciu o mechanizm działania i dane uzyskane na zwierzętach, lazertynib podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Lazertynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że korzyść z leczenia kobiety zostanie uznana za przewyższającą potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, powinna zostać poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lazertynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub wpływają na produkcję mleka. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, pacjentkom należy zalecić, aby nie karmiły piersią podczas leczenia i przez 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki lazertynibu.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Lazcluze na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały, że lazertynib ma wpływ na narządy rozrodcze u samic (zmniejszona liczba cykli estralnych i ciał lutealnych) i samców (zmiany zwyrodnieniowe jąder) i może upośledzać płodność samic i samców (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Lazcluze wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy związane z leczeniem (takie jak zmęczenie) wpływające na ich zdolność koncentracji i reagowania, zaleca się, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: wysypka (89%), toksyczne działanie na paznokcie (71%), reakcja związana z infuzją (amiwantamab) (63%), hipoalbuminemia (amiwantamab) (48%), hepatotoksyczność (47%), obrzęk (amiwantamab) (47%), zapalenie jamy ustnej (43%), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (37%), parestezje (34%), zmęczenie (32%),

zaparcia (29%), biegunka (29%), suchość skóry (26%), zmniejszenie apetytu (24%), świąd (24%) hipokalcemia (21%), inne zaburzenia wzroku (21%) i nudności (21%).

Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych należały: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (11%), zapalenie płuc (4,0%), wysypka (3,1%), śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,9%), infekcja COVID 19 (2,4%), hepatotoksyczność (2,4%), wysięk opłucnowy (2,1%), reakcja związana z infuzją (amiwantamab) (2,1%), niewydolność oddechowa (1,4%), zmęczenie (1,2%), obrzęk (amiwantamab) (1,2%), hipoalbuminemia (amiwantamab) (1,2%) i hiponatremia (1,2%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem były: wysypka (6%), reakcja związana z infuzją (amiwantamab) (4,5%), toksyczne działanie na paznokcie (3,6%), śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,9%), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (2,9%), zapalenie płuc (1,9%) i obrzęk (amiwantamab) (1,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3. podsumowuje działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących lazertynib w skojarzeniu z amiwantamabem.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na lazertynib u 421 pacjentów, którzy otrzymywali lazertynib w skojarzeniu z amiwantamabem w badaniu MARIPOSA. Mediana ekspozycji na lazertynib wynosiła 18,5 miesięcy (zakres: od 0,2 do 31,4 miesięcy).

Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

**Tabela 3: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących lazertynib w skojarzeniu z amiwantamabem**

| **Klasyfikacja układów i narządów**<br>Działanie niepożądane | **Kategoria częstości** | **Każdy stopień (%)** | **Stopień 3.-4. (%)** |
|---|---|---|---|
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| hipoalbuminemia[a, b] | Bardzo często | 48 | 5 |
| zmniejszony apetyt | | 24 | 1,0 |
| hipokalcemia | | 21 | 2,1 |
| hipokaliemia | | 14 | 3,1 |
| hipomagnezemia | Często | 5 | 0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| parestezje[a] | Bardzo często | 34 | 1,7 |
| zawroty głowy[a] | | 13 | 0 |
| **Zaburzenia oka** | | | |
| inne zaburzenia oka[a] | Bardzo często | 21 | 0,5 |
| zaburzenia widzenia[a] | Często | 4,5 | 0 |
| zapalenie rogówki | | 2,6 | 0,5 |
| wzrost rzęs[a] | | 1,9 | 0 |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[a] | Bardzo często | 37 | 11 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc[a] | Często | 3,1 | 1,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| zapalenie jamy ustnej[a] | Bardzo często | 43 | 2,4 |
| biegunka | | 29 | 2,1 |
| zaparcia | | 29 | 0 |
| nudności | | 21 | 1,2 |
| wymioty | | 12 | 0,5 |
| ból brzucha[a] | | 11 | 0 |
| hemoroidy | Często | 10 | 0,2 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |
| hepatotoksyczność[a] | Bardzo często | 47 | 9 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| wysypka[a] | Bardzo często | 89 | 27 |
| toksyczność dotycząca paznokci[a] | | 71 | 11 |
| sucha skóra[a] | | 26 | 1,0 |
| świąd | | 24 | 0,5 |
| zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej | Często | 6 | 0,2 |
| pokrzywka | | 1,2 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| skurcze mięśni | Bardzo często | 17 | 0,5 |
| ból mięśni | | 13 | 0,7 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| obrzęk[a, b] | Bardzo często | 47 | 2,9 |
| zmęczenie[a] | | 32 | 3,8 |
| gorączka | | 12 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| reakcja związana z infuzją[b] | Bardzo często | 63 | 6 |

[a] zgrupowane terminy

[b] dotyczy tylko amiwantamabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

*Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE), w tym zakrzepica żył głębokich (14,5%) i zatorowość płucna (PE) (17,3%), zgłoszono u 37% pacjentów otrzymujących lazertynib w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2.; zdarzenia stopnia 3.- 4. wystąpiły u 11% pacjentów, a zmarło 0,5% pacjentów otrzymujących lazertynib w skojarzeniu z amiwantamabem. Informacje na temat leków przeciwzakrzepowych przeznaczonych do stosowania profilaktycznego i postępowania w przypadku wystąpienia VTE znajdują się w punktach 4.2 i 4.4.

U pacjentów otrzymujących lazertynib w skojarzeniu z amiwantamabem mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia VTE wynosiła 84 dni. Zdarzenia VTE doprowadziły do przerwania którejkolwiek terapii u 2,9% pacjentów.

*Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/nieinfekcyjne zapalenie płuc*

Śródmiąższową chorobę płuc lub działania niepożądane podobne do ILD (np. nieinfekcyjne zapalenie płuc) zgłaszano podczas stosowania lazertynibu w skojarzeniu z amiwantamabem, a także z innymi inhibitorami EGFR. ILD lub nieinfekcyjne zapalenie płuc zgłoszono u 3,1% pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem, w tym 0,2% przypadków śmiertelnych. Pacjenci z ILD w wywiadzie, ILD wywołaną lekami, popromiennym zapaleniem płuc, które wymagało leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek dowodami klinicznie aktywnej ILD zostali wykluczeni z badania klinicznego (patrz punkt 4.4).

*Reakcje dotyczące skóry i paznokci*

Wystąpiła wysypka (w tym trądzikowe zapalenie skóry), świąd i suchość skóry. Wysypka wystąpiła u 89% pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 27% pacjentów. Wysypka prowadząca do przerwania którejkolwiek terapii wystąpiła u 6% pacjentów. Wysypka pojawiała się zwykle w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 14 dni. Toksyczne działania na paznokcie wystąpiły u pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a toksyczne działania na paznokcie stopnia 3. wystąpiły u 11% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono badanie fazy 2. z udziałem pacjentów leczonych produktem Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem w celu oceny stosowania profilaktycznego leczenia doustnym antybiotykiem, miejscowym antybiotykiem na skórę głowy, środkiem nawilżającym na twarz i całe ciało (z wyjątkiem skóry głowy) oraz środkiem antyseptycznym na dłonie i stopy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Wykazano zmniejszenie częstości występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych ≥stopnia 2. w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia w porównaniu ze standardowym postępowaniem dermatologicznym, stosowanym w praktyce klinicznej (38,6% vs. 76,5%, p<0,0001). Ponadto, w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia odnotowano zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ stopnia 2. dotyczących skóry głowy (8,6% vs. 29,4%) oraz zmniejszenie częstości występowania przypadków zmniejszenia dawki (7,1% vs. 19,1%), przerw w leczeniu (15,7% vs. 33,8%) oraz zmniejszenie częstości występowania przypadków zakończenia leczenia (1,4% vs. 4,4%) spowodowanych dermatologicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

*Zaburzenia oka*

Zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (2,6%), wystąpiły u pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Inne zgłaszane działania niepożądane obejmowały wzrost rzęs, zaburzenia widzenia i inne zaburzenia oka. Większość zdarzeń była stopnia 1.-2. (patrz punkt 4.4).

*Hepatotoksyczność*

Reakcje związane z hepatotoksycznością wystąpiły u 47% pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość zdarzeń była stopnia 1.-2., a hepatotoksyczność stopnia 3.-4. wystąpiła u 9% pacjentów. Większość zdarzeń była związana ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (36% dotyczyło zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i 29% dotyczyło zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej). Większość pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz była w stanie kontynuować przyjmowanie badanego leku bez modyfikacji leczenia, natomiast u niewielkiej liczby pacjentów przerwano podawanie leku lub zmniejszono dawkę. W badaniach klinicznych z zastosowaniem lazertynibu w skojarzeniu z amiwantamabem nie odnotowano przypadków niewydolności wątroby ani przypadków hepatotoksyczności zakończonych zgonem.

Podczas monoterapii lazertynibem zgłoszono pojedyncze przypadki zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej i długotrwałego podwyższonego stężenia bilirubiny.

*Parestezje*

Parestezje wystąpiły u 34% pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość zdarzeń była stopnia 1.- 2., a parestezje stopnia 3. wystąpiły u 1,7% pacjentów. U większości pacjentów z parestezjami ustąpiły one po przerwaniu lub zmniejszeniu dawki.

*Zapalenie jamy ustnej*

Zapalenie jamy ustnej wystąpiło u 43% pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość zdarzeń była stopnia 1.- 2., a zapalenie jamy ustnej stopnia 3. wystąpiło u 2,4% pacjentów.

*Biegunka*

Biegunka wystąpiła u 29% pacjentów leczonych lazertynibem w skojarzeniu z amiwantamabem. Większość zdarzeń była stopnia 1.- 2., a biegunka stopnia 3. wystąpiła u 2,1% pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania lazertynibu u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (patrz punkt 5.1). Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zgłaszali więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat (81% vs. 70%). Podczas gdy wskaźniki przerwania leczenia i zmniejszenia dawki były podobne, wskaźnik zdarzeń niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia, był wyższy u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat (47% vs. 25%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Lazcluze.
W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lazcluze i podjąć ogólne działania wspomagające. Pacjenci powinni być ściśle obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej,
kod ATC: L01EB09.

Mechanizm działania

Lazertynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (TKI). Selektywnie hamuje zarówno pierwotne aktywujące mutacje EGFR (delecje eksonu 19 i mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R), jak i mutację oporności EGFR T790M, jednocześnie wykazując mniejszą aktywność wobec EGFR typu dzikiego.

Działanie farmakodynamiczne

W oparciu o analizy odpowiedzi na ekspozycję dotyczące bezpieczeństwa, parestezje i zapalenie jamy ustnej wykazywały tendencję do zwiększania częstości występowania wraz ze wzrostem ekspozycji na lazertynib.

Elektrofizjologia serca

Potencjał wydłużania odstępu QTc przez lazertynib oceniono za pomocą analizy odpowiedzi na ekspozycję (E-R) przeprowadzonej na podstawie danych klinicznych od 243 pacjentów z NSCLC, którzy otrzymywali 20, 40, 80, 120, 160, 240 lub 320 mg lazertynibu raz na dobę w badaniu fazy 1/2. Analiza E-R nie wykazała klinicznie istotnego związku między stężeniem lazertynibu w osoczu a zmianą odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie MARIPOSA to randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3. oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem w porównaniu z monoterapią ozymertynibem jako pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR, niepoddającym się leczeniu. Próbki pobrane od pacjentów musiały zawierać jedną z dwóch powszechnych mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), zidentyfikowanych w lokalnych testach. Próbki tkanki guza (94%) i (lub) osocza (6%) wszystkich pacjentów zostały przebadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji delecji eksonu 19 EGFR i (lub) substytucji eksonu 21 L858R przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) u 65% i sekwencjonowania następnej generacji (NGS) u 35% pacjentów.

Łącznie 1074 pacjentów przydzielono losowo (2:2:1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem, ozymertynib w monoterapii lub produkt leczniczy Lazcluze w monoterapii do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy Lazcluze podawano w dawce 240 mg doustnie raz na dobę. Amiwantamab podawano dożylnie w dawce 1050 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1400 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia. Ozymertynib podawano w dawce 80 mg doustnie raz na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według typu mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja substytucyjna eksonu 21 L858R), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka) oraz historii przerzutów do mózgu (tak lub nie).

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były zrównoważone we wszystkich ramionach leczenia. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 25-88), przy czym 45% pacjentów było w wieku ≥65 lat, a 11% w wieku ≥75 lat; 62% stanowiły kobiety; 59% pacjentów było rasy azjatyckiej, a 38% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (34%) lub 1 (66%); 69% nigdy nie paliło; 41% miało wcześniej przerzuty do mózgu; a 90% miało raka w stadium IV w początkowej diagnozie. W odniesieniu do statusu mutacji EGFR, 60% stanowiły delecje eksonu 19, a 40% stanowiły mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R.

Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem wykazał statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie BICR.

Analiza końcowa OS wykazała statystycznie istotną poprawę OS dla produktu Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem w porównaniu z ozymertynibem (patrz tabela 4 i wykres 2).

Tabela 4, wykres 1 i wykres 2 podsumowują wyniki skuteczności produktu leczniczego Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem.

**Tabela 4: Wyniki skuteczności w badaniu MARIPOSA**

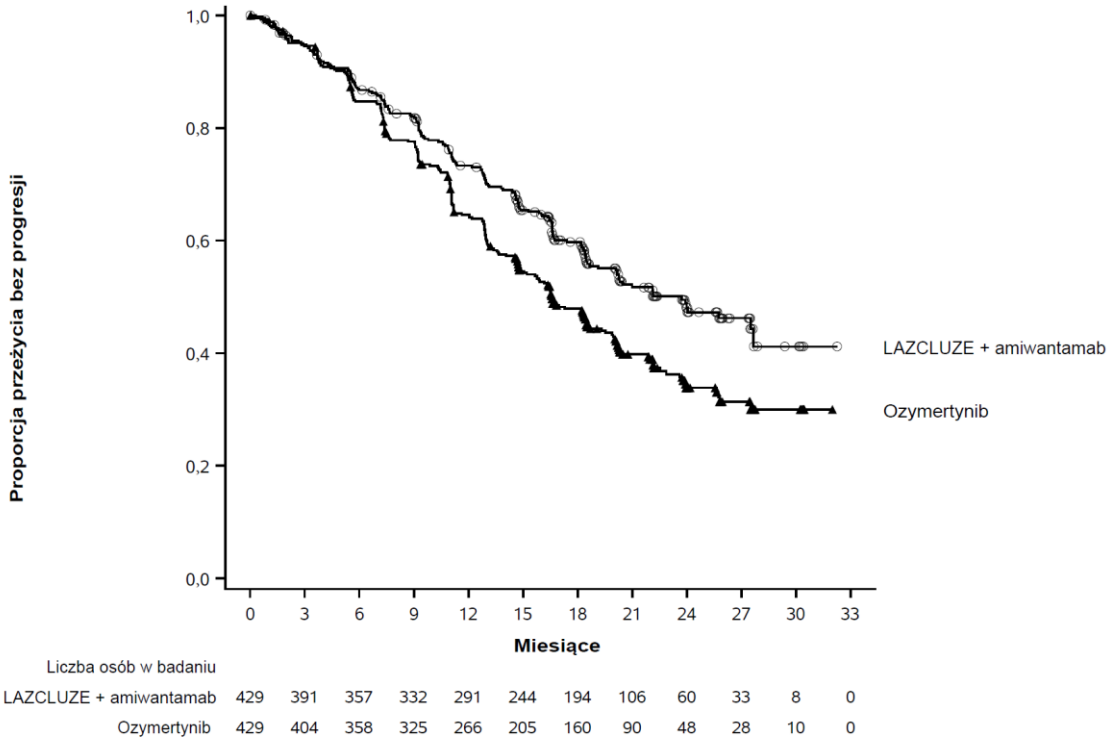
| | Lazcluze + amiwantamab (N=429) | Ozymertynib (N=429) |
|---|---|---|
| **Przeżycie bez progresji (PFS)[a]** | | |
| Liczba zdarzeń | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| HR (95% CI); wartość-p | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 | |
| **Całkowite przeżycie (OS)** | | |
| Liczba zdarzeń | 173 (40%) | 217 (51%) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | NE (42,9; NE) | 36,7 (33,4; 41,0) |
| HR (95% CI); wartość-p | 0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048 | |
| **Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)[a,b]** | | |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Czas trwania odpowiedzi (DOR)[a, b]** | | |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |

BICR = zaślepiony niezależny przegląd centralny; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania.
Wyniki PFS pochodzą z daty odcięcia danych 11 sierpnia 2023 r. z medianą obserwacji wynoszącą 22,0 miesiące. Wyniki ORR i DOR pochodzą z daty odcięcia danych 13 maja 2024 r. z medianą obserwacji wynoszącą 31,3 miesięcy. Wyniki dotyczące OS pochodzą z danych zebranych do dnia 4 grudnia 2024 r., przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 37,8 miesięcy.

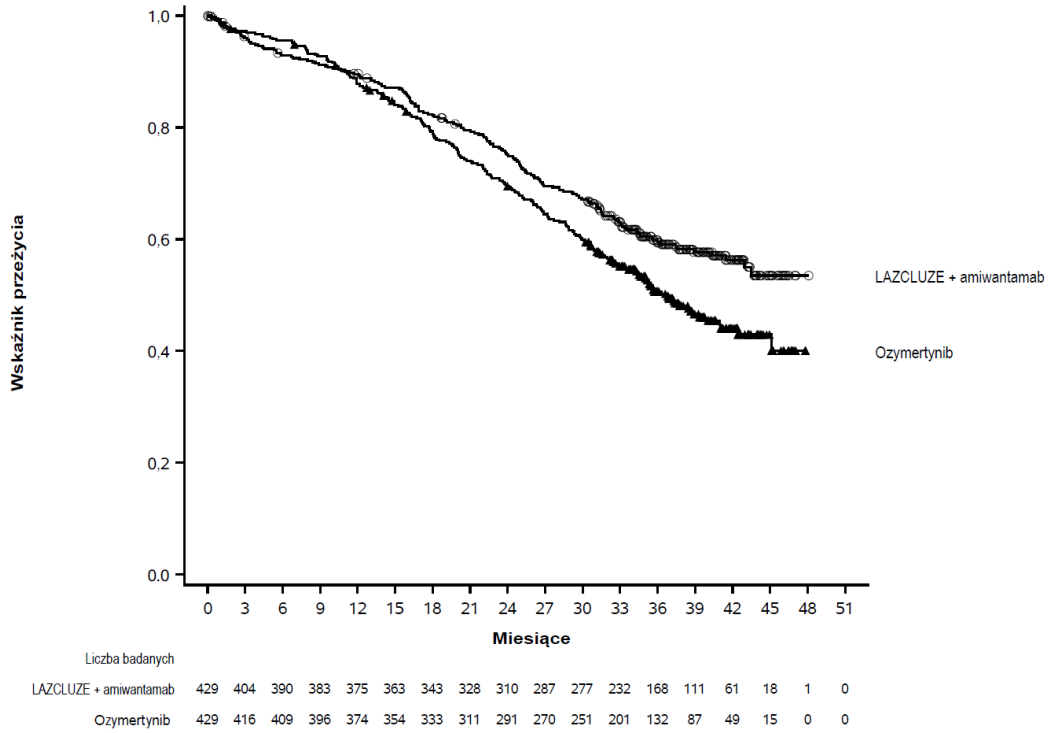
[a] BICR według RECIST v1.1.

[b] W oparciu o potwierdzonych respondentów.

**Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC według oceny BICR**




**Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC**




Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według BICR były wstępnie określonymi punktami końcowymi w badaniu MARIPOSA. W podgrupie pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi, na początku badania skojarzenie produktu leczniczego Lazcluze i amiwantamabu wykazało podobny wewnątrzczaszkowy ORR w porównaniu do grupy kontrolnej. Zgodnie z protokołem u wszystkich pacjentów w badaniu MARIPOSA wykonano seryjne badania MRI mózgu w celu oceny odpowiedzi wewnątrzczaszkowej i czasu jej trwania. Wyniki podsumowano w tabeli 5.

**Tabela 5: Wewnątrzczaszkowy ORR i DOR według oceny BICR u osób ze zmianami wewnątrzczaszkowymi na początku badania**

| | **Lazcluze + amiwantamab (N=180)** | **Ozymertynib (N=186)** |
|---|---|---|
| **Ocena odpowiedzi guza wewnątrzczaszkowego** | | |
| Wewnątrzczaszkowy ORR (CR+PR), % (95% CI) | 78% (71%; 84%) | 77% (71%; 83%) |
| Pełna odpowiedź | 64% | 59% |
| **Wewnątrzczaszkowy DOR** | | |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 35,0 (20,4; NE) | 25,1 (22,1; 31,2) |

CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania
Wewnątrzczaszkowe wyniki ORR i DOR pochodzą z daty odcięcia danych 4 grudnia 2024 r. z medianą obserwacji wynoszącą 37,8 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lazcluze we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po pojedynczym i wielokrotnym podaniu doustnym raz na dobę maksymalne stężenie lazertynibu w osoczu ($C_{max}$) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 20 do 320 mg.

Ekspozycja na produkt w osoczu w stanie stacjonarnym została osiągnięta w 15. dniu podawania raz na dobę, a około 2-krotną kumulację obserwowano w stanie stacjonarnym przy dawce 240 mg raz na dobę.

Ekspozycja na lazertynib w osoczu była porównywalna, gdy lazertynib podawano w skojarzeniu z amiwantamabem lub w monoterapii.

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia $C_{max}$ dla pojedynczej dawki i stanu stacjonarnego była porównywalna i wynosiła od 2 do 4 godzin.

Po podaniu 240 mg lazertynibu z posiłkiem wysokotłuszczowym (800 ~ 1000 kcal, zawartość tłuszczu około 50%), $C_{max}$ i AUC lazertynibu były porównywalne do wyników na czczo, co sugeruje, że lazertynib może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Lazertynib był intensywnie dystrybuowany, ze średnią (CV%) pozorną objętością dystrybucji wynoszącą 4264 (43,2%) litrów przy dawce 240 mg. Średnie (CV%) wiązanie lazertynibu z białkami osocza wynosiło u ludzi około 99,2% (0,13%). Lazertynib wykazywał kowalencyjne wiązanie z białkami krwi i osocza u ludzi po podaniu doustnym i podczas inkubacji *in vitro*.

Metabolizm

Lazertynib jest metabolizowany głównie przez koniugację z glutationem, zarówno enzymatycznie przez transferazę glutationu (ang. *glutathione S-transferase,* GST), jak i nieenzymatycznie, a także przez CYP3A4. Najliczniejszymi metabolitami są katabolity glutationu i są one uważane za klinicznie nieaktywne. Na ekspozycję na lazertynib w osoczu wpływał metabolizm, w którym pośredniczył GSTM1, co prowadziło do niższej ekspozycji (mniej niż 2-krotna różnica) u pacjentów z obecnością GSTM1. Nie jest wymagane dostosowanie dawki na podstawie statusu GSTM1.

Eliminacja

Średni (CV%) pozorny klirens i końcowy okres półtrwania lazertynibu w dawce 240 mg wynosiły odpowiednio, 44,5 (29,5%) l/godz i 64,7 (32,8%) godziny.

Wydalanie

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki radioznakowanego lazertynibu, około 86% dawki pojawiło się w kale (< 5% w postaci niezmienionej) i 4% w moczu (< 0,5% w postaci niezmienionej).

Jednoczesne podawanie z substratami OCT1 i UGT1A1

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek produktu leczniczego Lazcluze nie zwiększało $C_{max}$ i AUC metforminy (substratu OCT1). Lazcluze nie hamuje OCT1.

Na podstawie badań *in vitro* Lazcluze może hamować UGT1A1. Jednak ze względu na brak wpływu na pośrednie poziomy bilirubiny w badaniach klinicznych, nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji z substratami UGT1A1.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie analizy PK populacji nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce lazertynibu w zależności od wieku.

*Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy PK populacji nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynoszącym od 15 do 89 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do 29 ml/min) są ograniczone (n=3), ale nie ma dowodów sugerujących konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów. Brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min).

*Zaburzenia czynności wątroby*

W oparciu o wyniki badania farmakologii klinicznej, umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) nie miały klinicznie istotnego wpływu na PK pojedynczej dawki lazertynibu. Na podstawie analizy PK populacji nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (bilirubina całkowita ≤GGN i AST> GGN lub GGN < bilirubina całkowita ≤1,5×GGN i dowolne AST) lub umiarkowanymi (1,5×GGN < bilirubina całkowita ≤3×GGN i dowolne AST) zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3×GGN i dowolne stężenie AST).

*Dzieci i młodzież*

Nie badano farmakokinetyki lazertynibu u dzieci i młodzieży.

*Inne populacje*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w PK lazertynibu w zależności od płci, masy ciała, rasy, pochodzenia etnicznego, wyjściowych ocen laboratoryjnych (klirens kreatyniny, albuminy, aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej), stanu sprawności ECOG, typu mutacji EGFR, początkowego stadium raka, wcześniejszych terapii, przerzutów do mózgu i historii palenia.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne efekty zaobserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lazertynibu u szczurów i psów obejmowały łagodny zanik nabłonka do zwyrodnieniowych nadżerek, stanów zapalnych i martwicy oka (zanik rogówki), skóry (cienka i szorstka sierść, zwyrodnienie mieszków włosowych, łysienie, owrzodzenie), wątroby (podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, przerost komórek Kupffera i martwica komórek wątrobowych), płuc (naciek makrofagów pęcherzykowych, zapalenie płuc i przerost komórek pęcherzykowych typu II), nerek (rozszerzenie kanalików, martwica brodawek nerkowych, podwyższone stężenie azotu mocznikowego, kreatyniny (tylko u kobiet), fosforu nieorganicznego i potasu), przewodu pokarmowego (zanik nabłonka przełyku, stępienie/przerost kosmków w dwunastnicy i jelicie czczym, płynny kał), układu rozrodczego (zwyrodnienie kanalików jąder, hipospermia, zmniejszone cykle estralne i ciałka żółte, atrofia macicy i pochwy). Efekty te zaobserwowano u zwierząt w zakresie ekspozycji 0,9-3,4 razy większej niż szacowana ekspozycja u pacjentów, którym podawano zalecaną dawkę (240 mg), i ustępowały one całkowicie lub częściowo w fazie zdrowienia. Serce uznano za narząd docelowy jedynie u psów, a ekspozycja na ten organ wystąpiła przy poziomach narażenia 7 razy wyższych od poziomów narażenia oczekiwanych przy zalecanej dawce dla ludzi.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie zaobserwowano dowodów na genotoksyczność lazertynibu w testach mutagenności bakteryjnej *in vitro*, aberracji chromosomowej *in vitro* i mikrojądrowej *in vivo* u szczurów. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego lazertynibu.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że płodność samców i samic może być upośledzona w wyniku leczenia lazertynibem. Zmiany zwyrodnieniowe występujące w jądrach szczurów i psów, powodowały zmniejszenie ilości nasienia u psów po klinicznie istotnych ekspozycjach na lazertynibprzez ≥1 miesiąc. Zmniejszoną liczbę ciałek żółtych odnotowano w jajnikach szczurów narażonych na działanie lazertynibu przez ≥1 miesiąc po klinicznie istotnych ekspozycjach. W badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego u samców i samic szczurów, lazertynib powodował zmniejszenie liczby cykli estralnych, zwiększenie utraty poimplantacyjnej i zmniejszenie wielkości żywego miotu przy lub poniżej poziomu dawki, zbliżonego do ekspozycji klinicznej u ludzi przy zalecanej dawce 240 mg.

Toksyczność rozwojową obserwowano w badaniach rozwoju embrionalno-płodowego u szczurów i królików. U szczurów zmniejszenie masy ciała płodu w powiązaniu z toksycznością dla matki obserwowano przy narażeniu matki około 4 razy większym niż narażenie kliniczne u ludzi przy dawce 240 mg. U królików zaobserwowano zwiększoną częstość występowania fuzji kości czaszki płodu (łuk jarzmowy połączony z wyrostkiem szczękowym) przy ekspozycji matki dużo poniżej ekspozycji klinicznej u ludzi w dawce 240 mg.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krzemionka, hydrofobowa koloidalna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460 (i))
Mannitol (E421)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki

*Lazcluze 80 mg tabletki powlekane*

Kopolimer szczepiony makrogolu i alkoholu poli(winylowego) (E1209)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Glicerolu monokaprylokapronian typu I (E471)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

*Lazcluze 240 mg tabletki powlekane*

Kopolimer szczepiony makrogolu i alkoholu poli(winylowego) (E1209)
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Glicerolu monokaprylokapronian typu I (E471)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lazcluze 80 mg tabletki powlekane

*Opakowanie blistrowe*

Folia z chlorku poliwinylu i polichlorotrifluoroetylenu (PVC-PCTFE) oraz aluminiowa folia do wypychania.
- Jedno pudełko zawiera 56 tabletek powlekanych (2 portfele zawierające po 28 tabletek).

*Butelka*

Biała, nieprzezroczysta butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 60 lub 90 tabletek. Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

Lazcluze 240 mg tabletki powlekane

*Opakowanie blistrowe*

Folia z chlorku poliwinylu i polichlorotrifluoroetylenu (PVC-PCTFE) oraz aluminiowa folia do wypychania.
- Jedno pudełko zawiera 14 tabletek powlekanych (1 portfel zawierający 14 tabletek).
- Jedno pudełko zawiera 28 tabletek powlekanych (2 portfele zawierające po 14 tabletek).

*Butelka*

Biała, nieprzezroczysta butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.09.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.