▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lazcluze 80 mg Filmtabletten
Lazcluze 240 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lazcluze 80 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Lazertinib (als Mesilat-Monohydrat).

Lazcluze 240 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 240 mg Lazertinib (als Mesilat-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Lazcluze 80 mg Filmtabletten

Gelbe, 14 mm lange, ovale Tablette mit der Prägung „LZ“ auf der einen und „80“ auf der anderen Seite.

Lazcluze 240 mg Filmtabletten

Rötlich bis lilafarbene, 20 mm lange, ovale Tablette mit der Prägung „LZ“ auf der einen und „240“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lazcluze ist indiziert in Kombination mit Amivantamab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lazcluze soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Lazcluze muss der positive EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, soll Tumorgewebe getestet werden, sofern es in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung steht, da ein Plasmatest möglicherweise falsch negative Ergebnisse liefert.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Lazcluze beträgt 240 mg einmal täglich in Kombination mit Amivantamab.

Es wird empfohlen, Lazcluze zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Anwendung von Amivantamab einzunehmen, wenn es am selben Tag gegeben wird. Informationen zur empfohlenen Dosierung von Amivantamab sind Abschnitt 4.2 der Amivantamab Fachinformation zu entnehmen.

Venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Amivantamab

Bei Patienten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (*low-molecular weight heparin*, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Haut- und Nagelreaktionen

Um das Risiko und den Schweregrad von Haut- und Nagelreaktionen bei Patienten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhalten, zu verringern, wird eine prophylaktische Therapie mit oralen und topischen Antibiotika empfohlen. Zudem wird die Anwendung einer nicht-komedogenen Feuchtigkeitspflege für die Haut (auf Ceramidbasis oder andere Formulierungen, die eine langanhaltende Feuchtigkeitsversorgung der Haut bewirken und keine austrocknenden Bestandteile enthalten) im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und die Anwendung einer Chlorhexidin-Lösung zum Waschen der Hände und Füße empfohlen. Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Kombinationstherapie mit Lazcluze nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Für weitere Informationen zur Prophylaxe von Haut- und Nagelreaktionen siehe Abschnitt 4.4.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Versäumte Dosis

Wenn eine geplante Dosis Lazcluze versäumt wurde, kann diese innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Wenn seit der geplanten Einnahme der Dosis mehr als 12 Stunden vergangen sind, sollte die versäumte Dosis **nicht** nachgeholt und die nächste Dosis gemäß dem gewohnten Dosierungsschema eingenommen werden.

Änderungen der Dosis

Die empfohlenen Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Reduktionen der Lazcluze-Dosis bei Nebenwirkungen

Dosisreduktion	**Empfohlene Dosis**
Anfangsdosis	240 mg einmal täglich
1. Dosisreduktion	160 mg einmal täglich
2. Dosisreduktion	80 mg einmal täglich
3. Dosisreduktion	Lazcluze absetzen

Dosisänderungen bei spezifischen Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Informationen zu Änderungen der Amivantamab-Dosis sind Abschnitt 4.2 der Amivantamab Fachinformation zu entnehmen.

Tabelle 2: Empfohlene Änderungen der Lazcluze- und Amivantamab-Dosis bei Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	**Schweregrad**	**Dosisänderung**
Interstitielle Lungenerkrankung (*Interstitial lung disease*, ILD)/Pneumonitis	Jeder Grad	• Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen. • Bei bestätigter ILD/Pneumonitis Lazcluze und Amivantamab dauerhaft absetzen.
Venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)	Ereignisse mit klinischer Instabilität (z. B. respiratorische Insuffizienz oder kardiale Dysfunktion)	• Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden.
	Rezidivierendes VTE-Ereignis trotz Antikoagulation in therapeutischer Dosierung	• Amivantamab dauerhaft absetzen. Die Behandlung mit Lazcluze kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.
Haut- und Nagelreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	• Unterstützende Maßnahmen, wie klinisch angezeigt, einleiten. • Erneute Beurteilung nach 2 Wochen.
	Grad 2	• Unterstützende Maßnahmen, wie klinisch angezeigt, einleiten. • Falls nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, die Amivantamab-Dosis reduzieren und die Behandlung mit Lazcluze fortsetzen. • Erneute Beurteilung alle 2 Wochen; falls keine Besserung eintritt, die Lazcluze-Dosis bis zum Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 1 reduzieren (Tabelle 1).

Tabelle 2: Empfohlene Änderungen der Lazcluze- und Amivantamab-Dosis bei Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisänderung
	Grad 3	• Unterstützende Maßnahmen, wie klinisch angezeigt, einleiten. • Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen. • Nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 2 beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder starten oder Dosisreduktion in Betracht ziehen; vorzugsweise zunächst Reduktion der Amivantamab-Dosis. • Falls innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sowohl Lazcluze als auch Amivantamab dauerhaft absetzen.
	Grad 4 (einschließlich schwerer bullöser, blasenbildender oder schuppender Hautzustände, z. B. toxische epidermale Nekrolyse)	• Amivantamab dauerhaft absetzen und die Behandlung mit Lazcluze unterbrechen. • Die Behandlung mit Lazcluze bis zum Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 2 oder Ausgangszustand unterbrechen. • Nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 2, Lazcluze mit der gleichen Dosis wieder starten.
Hepatotoxizität	Grad 3–4	• Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen. • Nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 1 beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder starten oder eine Dosisreduktion in Betracht ziehen; vorzugsweise zunächst Reduktion der Amivantamab-Dosis.
Parästhesie	Grad 3–4	• Unterstützende Maßnahmen einleiten. • Die Behandlung mit Lazcluze bis zum Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 1 oder Ausgangszustand unterbrechen. Lazcluze in der gleichen Dosis wieder starten oder Dosisreduktion in Betracht ziehen. • Falls innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen von Lazcluze in Betracht ziehen.
Diarrhö	Grad 3	• Unterstützende Maßnahmen einleiten. • Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen. • Nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 1 beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder starten oder Dosisreduktion in Betracht ziehen; vorzugsweise zunächst Reduktion der Amivantamab-Dosis.

Tabelle 2: Empfohlene Änderungen der Lazcluze- und Amivantamab-Dosis bei Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisänderung
	Grad 4	• Unterstützende Maßnahmen einleiten. • Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen. • Nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 1 die Dosis reduzieren; vorzugsweise zunächst Reduktion der Amivantamab-Dosis.
Stomatitis	Grad 3–4	• Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen. • Nach Abklingen der Nebenwirkung auf ≤ Grad 2 beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder starten oder Dosisreduktion in Betracht ziehen; vorzugsweise zunächst Reduktion der Amivantamab-Dosis.
Weitere Nebenwirkungen	Grad 3–4	• Die Behandlung mit Lazcluze und Amivantamab unterbrechen, bis sich die Nebenwirkung auf ≤ Grad 1 oder den Ausgangszustand zurückgebildet hat. • Ein oder beide Arzneimittel wieder starten; vorzugsweise zuerst Lazcluze mit reduzierter Dosis, es sei denn, es besteht dringender Verdacht, dass die Nebenwirkung mit Lazcluze in Zusammenhang steht. • Falls innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen sowohl von Lazcluze als auch von Amivantamab in Betracht ziehen.

* Informationen zur empfohlenen Dosierung von Amivantamab sind Abschnitt 4.2 der Amivantamab Fachinformation zu entnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Basierend auf Analysen der Populationspharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sind begrenzt. Die Pharmakokinetik (PK) von Lazertinib bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist nicht bekannt. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber

Bei Patienten mit leichter oder moderater Beeinträchtigung der Leber ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die PK von Lazertinib bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber ist nicht

bekannt. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Nutzen von Lazertinib bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Lazcluze ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten im Ganzen mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten nicht zerdrückt, geteilt oder gekaut werden.

Bei Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können Lazcluze-Tabletten (80 mg oder 240 mg) nach Dispergieren in Wasser ohne Kohlensäure eingenommen werden:
- Alle für die verordnete Lazcluze-Dosis erforderlichen Tabletten sollten in einen kleinen Trinkbecher gegeben werden.
- Mindestens 2 Teelöffel (10 ml) Wasser ohne Kohlensäure sollten hinzugegeben und der Becher vorsichtig geschwenkt werden, bis die Tabletten in kleine Stücke dispergiert sind.
- Der Inhalt sollte sofort eingenommen werden.
- Um die vollständige Einnahme der Dosis sicherzustellen, ist der Becher mit mindestens 1 Teelöffel (5 ml) Wasser ohne Kohlensäure auszuspülen und der gesamte Inhalt unmittelbar danach einzunehmen.

Falls erforderlich, können die Lazcluze-Tabletten (80 mg oder 240 mg) über eine nasogastrale Sonde mit einer Größe von mindestens 8 French verabreicht werden:
- Alle für die verordnete Lazcluze-Dosis erforderlichen Tabletten sollten in den Zylinder einer 20 ml-Spritze gegeben werden. Die Tabletten sollten nicht zerdrückt oder geteilt werden.
- Wasser ohne Kohlensäure sollte bis zur 20 ml-Markierung aufgezogen werden.
- Die Spritze sollte mit der Verschlusskappe verschlossen und 5 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
- Nach 5 Minuten sollte die Spritze 15-mal vor- und zurück gewendet werden.
- Der Inhalt ist sofort über die nasogastrale Sonde zu verabreichen.
- Um die vollständige Einnahme der Dosis sicherzustellen, ist die Spritze zweimal mit jeweils 10 ml Wasser ohne Kohlensäure über die nasogastrale Sonde zu spülen.

Wenn nach der Einnahme von Lazcluze zu irgendeinem Zeitpunkt Erbrechen auftritt, sollte die nächste Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten, die mit Lazertinib und Amivantamab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit anamnestisch bekannter ILD, arzneistoffinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine

Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen für eine klinisch aktive ILD wurden von der zulassungsrelevanten klinischen Studie ausgeschlossen.

Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Lazcluze unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Lazcluze soll bei Patienten mit bestätigter ILD oder ILD-ähnlichen Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse

Bei Patienten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhielten, wurden venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen sollten überwacht werden. Patienten mit VTE-Ereignissen sollten, wie klinisch angezeigt, mittels Antikoagulation behandelt werden. Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden.

Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte Amivantamab abgesetzt werden. Die Behandlung mit Lazcluze kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), Juckreiz und trockene Haut traten bei Patienten auf, die mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Kombinationstherapie mit Lazcluze nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Schutzkleidung und die Verwendung von UVA/UVB-Breitband-Sonnenschutzmitteln sind empfehlenswert. Ein prophylaktischer Ansatz zur Prävention von Ausschlag wird empfohlen. Dies beinhaltet eine prophylaktische Therapie zu Behandlungsbeginn mit einem oralen Antibiotikum (z. B. 100 mg Doxycyclin oder Minocyclin, zweimal täglich) ab Tag 1 für die ersten 12 Wochen der Behandlung und nach Abschluss der oralen Antibiotikatherapie eine topische antibiotische Lotion (z. B. Clindamycin 1 %) auf der Kopfhaut für die darauffolgenden 9 Monate der Behandlung. Zudem wird die Anwendung einer nicht-komedogenen Feuchtigkeitspflege für die Haut (auf Ceramidbasis oder andere Formulierungen, die eine langanhaltende Feuchtigkeitsversorgung der Haut bewirken und keine austrocknenden Bestandteile enthalten) im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und die Anwendung einer Chlorhexidin-Lösung zum Waschen der Hände und Füße ab Tag 1 für die gesamte Behandlungsdauer empfohlen.

Es wird empfohlen, zum Zeitpunkt der ersten Dosis Rezepte für zusätzliche topische und/oder orale Antibiotika und topische Corticosteroide bereit zu halten, um Verzögerungen bei der reaktiven Behandlung zu minimieren, falls trotz prophylaktischer Behandlung Ausschlag auftritt. Wenn Haut- oder Nagelreaktionen auftreten, sollen unterstützende Maßnahmen, topische Corticosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 2, die schlecht toleriert werden, sollen auch systemische Antibiotika und orale Steroide angewendet und eine

dermatologische Konsultation in Betracht gezogen werden. Je nach Schweregrad sollte Lazcluze in der Dosis reduziert, unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. (siehe Abschnitt 4.2).

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis, traten bei Patienten, die mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden, auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren können die Lazertinib-Plasmakonzentration senken. Lazertinib kann die Plasmakonzentration von CYP3A4- und BCRP-Substraten erhöhen.

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Lazertinib verändern können

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Rifampicin (starker CYP3A4-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Lazertinib um 72 % und die AUC um 83 %. Die gleichzeitige Anwendung von Lazcluze mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lazcluze mit moderaten CYP3A4-Induktoren kann ebenfalls zu einer Senkung der Lazertinib-Plasmakonzentration führen, daher sollten moderate CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Modafinil) mit Vorsicht angewendet werden.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Itraconazol (starker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte bei gesunden Probanden die C_{max} von Lazertinib um das 1,19-Fache und die AUC um das 1,46-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung von Lazcluze und CYP3A4-Inhibitoren ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich.

Magensäurereduzierende Wirkstoffe

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Lazertinib bei gleichzeitiger Anwendung mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpenhemmern und H2-Rezeptor-Antagonisten) beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Lazcluze mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Lazcluze verändert werden kann

CYP3A4-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Lazcluze 160 mg einmal täglich erhöhte die C_{max} von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um das 1,39-Fache und die AUC um das 1,47-Fache. Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Ciclosporin, Everolimus, Pimozid,

Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Lazertinib die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

BCRP-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Lazcluze 160 mg einmal täglich erhöhte die C_{max} von Rosuvastatin (BCRP-Substrat) um das 2,24-Fache und die AUC um das 2,02-Fache. Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die BCRP-Substrate sind (z. B. Sunitinib), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Lazertinib die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

CYP1A2-Substrate

Eine Induktion von CYP1A2 kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von CYP1A2-Substraten (z.B. Tizanidin) Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für bis zu 3 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung und für 3 Wochen nach der letzten Dosis Lazertinib eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode (z. B. Kondom) anwenden müssen und kein Sperma spenden oder konservieren dürfen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lazertinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (verringertes embryofetales Überleben und fetales Körpergewicht) (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Daten aus tierexperimentellen Studien könnte Lazertinib zu einer Schädigung des Fetus führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Lazertinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die möglichen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss sie über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lazertinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen oder die Bildung der Muttermilch beeinträchtigen. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Patientinnen angewiesen werden, während der Behandlung und für 3 Wochen nach der letzten Dosis Lazertinib nicht zu stillen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Lazcluze auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lazertinib Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane bei weiblichen Tieren (verringerte Anzahl von Östruszyklen und Gelbkörpern) und männlichen Tieren (degenerative Veränderungen der Hoden) hat und die weibliche und männliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lazcluze hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome (beispielsweise Ermüdung) auftreten, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Ausschlag (89 %), Nageltoxizität (71 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Amivantamab) (63 %), Hypoalbuminämie (Amivantamab) (48 %), Hepatotoxizität (47 %), Ödem (Amivantamab) (47 %), Stomatitis (43 %), venöse Thromboembolie (37 %), Parästhesie (34 %), Ermüdung/Fatigue (32 %), Obstipation (29 %), Diarrhö (29 %), trockene Haut (26 %), verminderter Appetit (24 %), Pruritus (24 %), Hypokalzämie (21 %), sonstige Augenerkrankungen (21 %) und Übelkeit (21 %).

Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten venöse Thromboembolie (11 %), Pneumonie (4,0 %), Ausschlag (3,1 %), interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (2,9 %), COVID-19 (2,4 %), Hepatotoxizität (2,4 %), Pleuraerguss (2,1 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Amivantamab) (2,1 %), respiratorische Insuffizienz (1,4 %), Ermüdung/Fatigue (1,2 %), Ödem (Amivantamab) (1,2 %), Hypoalbuminämie (Amivantamab) (1,2 %) und Hyponatriämie (1,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei Patienten führten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhielten, waren Ausschlag (6 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Amivantamab) (4,5 %), Nageltoxizität (3,6 %), interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (2,9 %), venöse Thromboembolie (2,9 %), Pneumonie (1,9 %) und Ödem (Amivantamab) (1,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten auftraten, die Lazertinib in Kombination mit Amivantamab erhielten.

Die Daten spiegeln die Exposition gegenüber Lazertinib bei 421 Patienten wider, die im Rahmen der MARIPOSA-Studie Lazertinib in Kombination mit Amivantamab erhielten. Die mediane Exposition gegenüber Lazertinib betrug 18,5 Monate (Spanne: 0,2 bis 31,4 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt (siehe unten). Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die Lazertinib in Kombination mit Amivantamab erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeit**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie[a, b]	Sehr häufig	48	5
Appetit vermindert		24	1,0
Hypokalzämie		21	2,1
Hypokaliämie		14	3,1
Hypomagnesiämie	Häufig	5	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Parästhesie[a]	Sehr häufig	34	1,7
Schwindelgefühl[a]		13	0
Augenerkrankungen			
Sonstige Augenerkrankungen[a]	Sehr häufig	21	0,5
Sehverschlechterung[a]	Häufig	4,5	0
Keratitis		2,6	0,5
Wimpernwachstum[a]		1,9	0
Gefäßerkrankungen			
Venöse Thromboembolie[a]	Sehr häufig	37	11
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis[a]	Häufig	3,1	1,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Stomatitis[a]	Sehr häufig	43	2,4
Diarrhö		29	2,1
Obstipation		29	0
Übelkeit		21	1,2
Erbrechen		12	0,5
Abdominalschmerz[a]		11	0
Hämorrhoiden	Häufig	10	0,2
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität[a]	Sehr häufig	47	9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag[a]	Sehr häufig	89	27
Nageltoxizität[a]		71	11
Trockene Haut[a]		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	Häufig	6	0,2
Urtikaria		1,2	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Muskelspasmen	Sehr häufig	17	0,5
Myalgie		13	0,7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem[a, b]	Sehr häufig	47	2,9
Ermüdung/Fatigue[a]		32	3,8
Fieber		12	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[b]	Sehr häufig	63	6

[a] gruppierte Begriffe

[b] gilt nur für Amivantamab.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Venöse Thromboembolie

Bei 37 % der Patienten, die Lazertinib in Kombination mit Amivantamab erhielten, wurden venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) (14,5 %) und Lungenembolie (LE) (17,3 %), berichtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2, wobei Ereignisse Grad 3–4 bei 11 % und Ereignisse mit tödlichem Ausgang bei 0,5 % der Patienten auftraten, die Lazertinib in Kombination mit Amivantamab erhielten. Informationen zur prophylaktischen Antikoagulation und der Behandlung von VTE-Ereignissen sind den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu entnehmen.

Bei Patienten, die Lazertinib in Kombination mit Amivantamab erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines VTE-Ereignisses 84 Tage. VTE-Ereignisse führten bei 2,9 % der Patienten zum Absetzen der Kombinationsbehandlung.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Bei der Anwendung von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab sowie anderer EGFR-Inhibitoren wurden interstitielle Lungenerkrankung oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) berichtet. ILD oder Pneumonitis wurden bei 3,1 % der Patienten berichtet, die mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden, darunter 0,2 % mit tödlichem Ausgang. Patienten mit anamnestisch bekannter ILD, arzneistoffinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD, wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Haut- und Nagelreaktionen

Es kam zu Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), Pruritus und trockener Haut. Bei 89 % der Patienten, die mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden, trat Ausschlag auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wobei bei 27 % der Patienten Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen der Kombinationsbehandlung führte, trat bei 6 % der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 11 % der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Phase-II-Studie bei Patienten, die mit Lazcluze in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden, wurde die Anwendung einer prophylaktischen Therapie mit einem oralen Antibiotikum, einem topischen Antibiotikum auf der Kopfhaut, einer Feuchtigkeitspflege für das Gesicht und den ganzen Körper (außer der Kopfhaut) sowie einem Antiseptikum für Hände und Füße untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Studie zeigte eine Reduktion der Häufigkeit dermatologischer Nebenwirkungen ≥ Grad 2 während der ersten 12 Behandlungswochen im Vergleich zu der in der klinischen Praxis üblichen dermatologischen Standardbehandlung (38,6 % gegenüber 76,5 %; $p < 0,0001$). Darüber hinaus gab es eine Reduktion der Nebenwirkungen ≥ Grad 2 auf der Kopfhaut in den ersten 12 Behandlungswochen (8,6 % gegenüber 29,4 %) sowie eine geringere Häufigkeit von Dosisreduktionen (7,1 % gegenüber 19,1 %), Behandlungsunterbrechungen (15,7 % gegenüber 33,8 %) und Behandlungsabbrüchen (1,4 % gegenüber 4,4 %) aufgrund dermatologischer Nebenwirkungen.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (2,6 %) traten bei Patienten auf, die mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelt wurden. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatotoxizität

Hepatotoxische Reaktionen traten bei 47 % der mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelten Patienten auf. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2, wobei bei 9 % der Patienten eine Hepatotoxizität Grad 3–4 auftrat. Die meisten Ereignisse standen in Zusammenhang mit einem Anstieg der Transaminasen im Serum (36 % Alanin-Aminotransferase erhöht und 29 % Aspartat-Aminotransferase erhöht). Die meisten Patienten mit erhöhten Transaminasen konnten die Studienbehandlung ohne Änderung fortsetzen, wohingegen bei einer kleinen Anzahl eine Unterbrechung oder Reduktion der Dosis erforderlich war. In den klinischen Studien mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab traten keine Fälle von Leberversagen oder tödlicher Hepatotoxizität auf.

In der Lazertinib-Monotherapie wurde in Einzelfällen über erhöhte Spiegel der alkalischen Phosphatase und anhaltend erhöhte Bilirubinspiegel berichtet.

Parästhesie

Bei 34 % der mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelten Patienten trat eine Parästhesie auf. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2, wobei eine Parästhesie Grad 3 bei 1,7 % der Patienten auftrat. Bei den meisten Patienten mit einer Parästhesie bildeten sich die Symptome nach einer Unterbrechung oder Reduktion der Dosis zurück.

Stomatitis

Bei 43 % der mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelten Patienten trat eine Stomatitis auf. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2, wobei bei 2,4 % der Patienten eine Stomatitis Grad 3 auftrat.

Diarrhö

Bei 29 % der mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab behandelten Patienten trat Diarrhö auf. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2, wobei bei 2,1 % der Patienten Diarrhö Grad 3 auftrat.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte klinische Daten zu Lazertinib bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) berichteten häufiger über unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder höher als Patienten < 65 Jahre (81 % versus 70 %). Während die Häufigkeiten von Unterbrechungen und Dosisreduktionen ähnlich waren, war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, bei Patienten ≥ 65 Jahre höher als bei Patienten < 65 Jahre (47 % versus 25 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Gegenmittel für eine Lazcluze-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist Lazcluze abzusetzen und es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EB09.

Wirkmechanismus

Lazertinib ist ein irreversibler EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Es hemmt selektiv sowohl primäre aktivierende EGFR-Mutationen (Exon-19-Deletionen und Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen) als auch die EGFR-T790M-Resistenzmutation, während es weniger Aktivität gegen Wildtyp-EGFR hat.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ausgehend von den Expositions-Response-Analysen zur Sicherheit schienen Parästhesien und Stomatitis mit zunehmender Lazertinib-Exposition tendenziell häufiger aufzutreten.

Elektrophysiologie des Herzens

Das Potenzial von Lazertinib, das QTc-Intervall zu verlängern, wurde durch eine Expositions-Response-Analyse (E-R-Analyse) bewertet, die mit klinischen Daten von 243 NSCLC-Patienten durchgeführt wurde, die in einer Phase-I/II-Studie einmal täglich 20, 40, 80, 120, 160, 240 oder 320 mg Lazertinib erhielten. Die E-R-Analyse ergab keinen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen der Lazertinib-Plasmakonzentration und der Veränderung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

MARIPOSA ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lazcluze in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zur Osimertinib-Monotherapie bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die nicht für eine kurative Therapie geeignet sind. Die Patientenproben mussten eine der beiden EGFR Common Mutationen aufweisen (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation), die durch lokale Tests festgestellt wurden. Die Tumorgewebeproben (94 %) und/oder Plasmaproben (6 %) aller Patienten wurden lokal getestet, um den EGFR-Exon-19-Deletions- und/oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationsstatus zu

bestimmen; dabei kam bei 65 % der Patienten eine Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) und bei 35 % ein *Next Generation Sequencing* (NGS) zum Einsatz.

Insgesamt wurden 1 074 Patienten zu der Behandlung mit Lazcluze in Kombination mit Amivantamab, der Osimertinib-Monotherapie oder der Lazcluze-Monotherapie, jeweils bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität, randomisiert (2:2:1). Lazcluze wurde in der Dosierung 240 mg oral einmal täglich eingenommen. Amivantamab wurde intravenös in der Dosierung 1 050 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 1 400 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich, jeweils über 4 Wochen und danach ab Woche 5 alle 2 Wochen, angewendet. Osimertinib wurde in der Dosierung 80 mg oral einmal täglich angewendet. Die Randomisierung wurde nach EGFR-Mutationstyp (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation), ethnischer Abstammung (asiatisch oder nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen Kennzahlen und die krankheitsbezogenen Parameter waren bei Baseline in allen Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 63 (Spanne: 25–88) Jahre, wobei 45 % der Patienten ≥ 65 Jahre und 11 % ≥ 75 Jahre alt waren; 62 % waren weiblich, 59 % asiatischer Abstammung und 38 % weißer Hautfarbe. Der Leistungsstatus der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) bei Baseline betrug 0 (34 %) oder 1 (66 %); 69 % hatten nie geraucht, 41 % hatten frühere Hirnmetastasen und 90 % hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Krebs im Stadium IV. Im Hinblick auf den EGFR-Mutationsstatus lagen bei 60 % Exon-19-Deletionen und bei 40 % Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen vor.

Lazcluze in Kombination mit Amivantamab zeigte in der BICR-Beurteilung (*blinded independent central review*) eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression-free survival,* PFS).

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (*overall survival,* OS) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Lazcluze in Kombination mit Amivantamab im Vergleich zu Osimertinib (siehe Tabelle 4 und Abbildung 2).

In Tabelle 4, Abbildung 1 und Abbildung 2 sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Lazcluze in Kombination mit Amivantamab zusammengefasst.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der MARIPOSA-Studie

	Lazcluze + Amivantamab (N = 429)	**Osimertinib (N = 429)**
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]		
Anzahl der Ereignisse	192 (45 %)	252 (59 %)
Median, Monate (95 % KI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95 % KI); p-Wert	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Ereignisse	173 (40 %)	217 (51 %)
Median, Monate (95 % KI)	NA (42,9; NA)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (95 % KI); p-Wert	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der MARIPOSA-Studie

	Lazcluze + Amivantamab (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Objektive Ansprechrate (ORR)[a, b]		
ORR, % (95 % KI)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
Dauer des Ansprechens (DOR)[a, b]		
Median, Monate (95 % KI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar.
Die PFS-Ergebnisse stammen aus dem Daten-Cut-off 11. August 2023, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,0 Monaten. Die Ergebnisse für ORR (*Objective Response Rate*, Objektive Ansprechrate) und DOR (*Duration of Response*, Dauer des Ansprechens) stammen aus dem Daten-Cut-off 13. Mai 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,3 Monaten. Die Ergebnisse für OS stammen aus dem Daten-Cut-off 04. Dezember 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,8 Monaten.

[a] BICR nach RECIST v1.1.

[b] Basierend auf bestätigten Respondern.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten nach BICR-Beurteilung

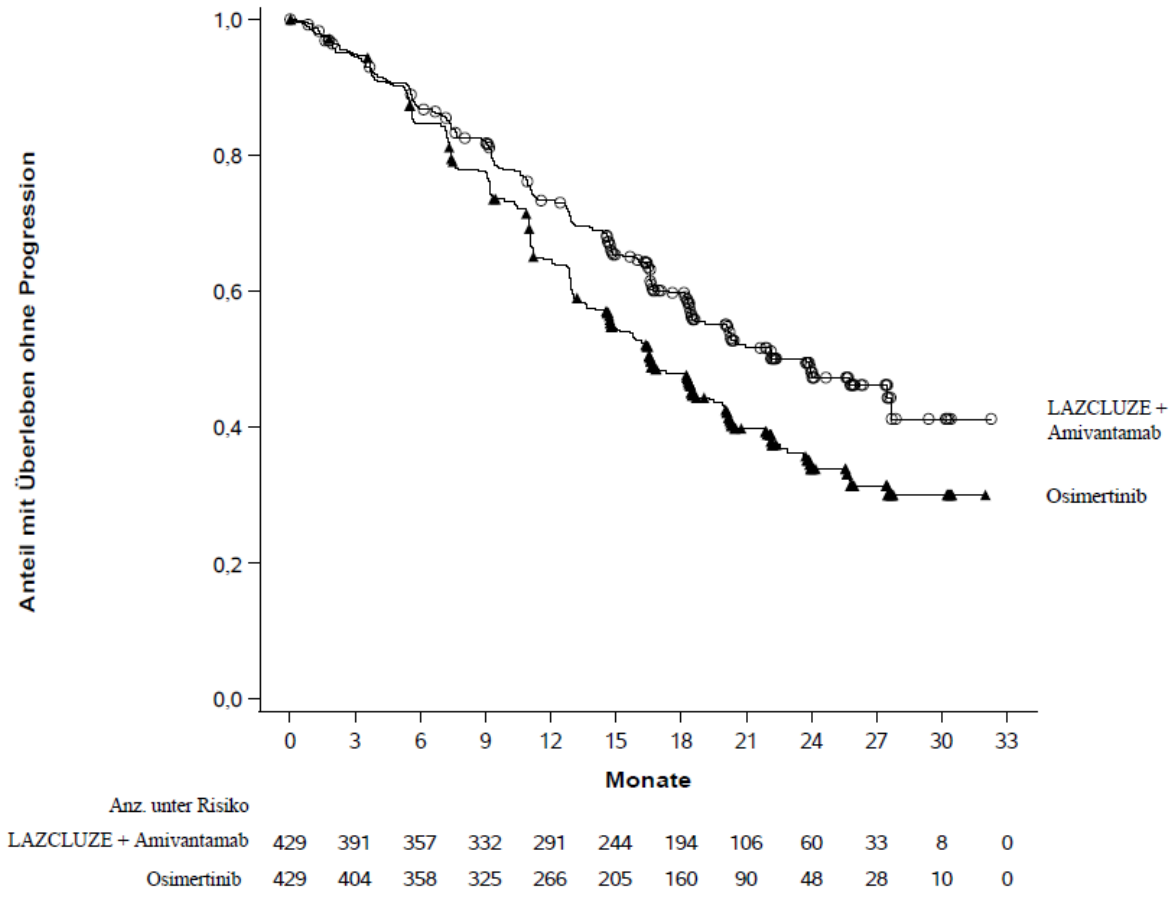
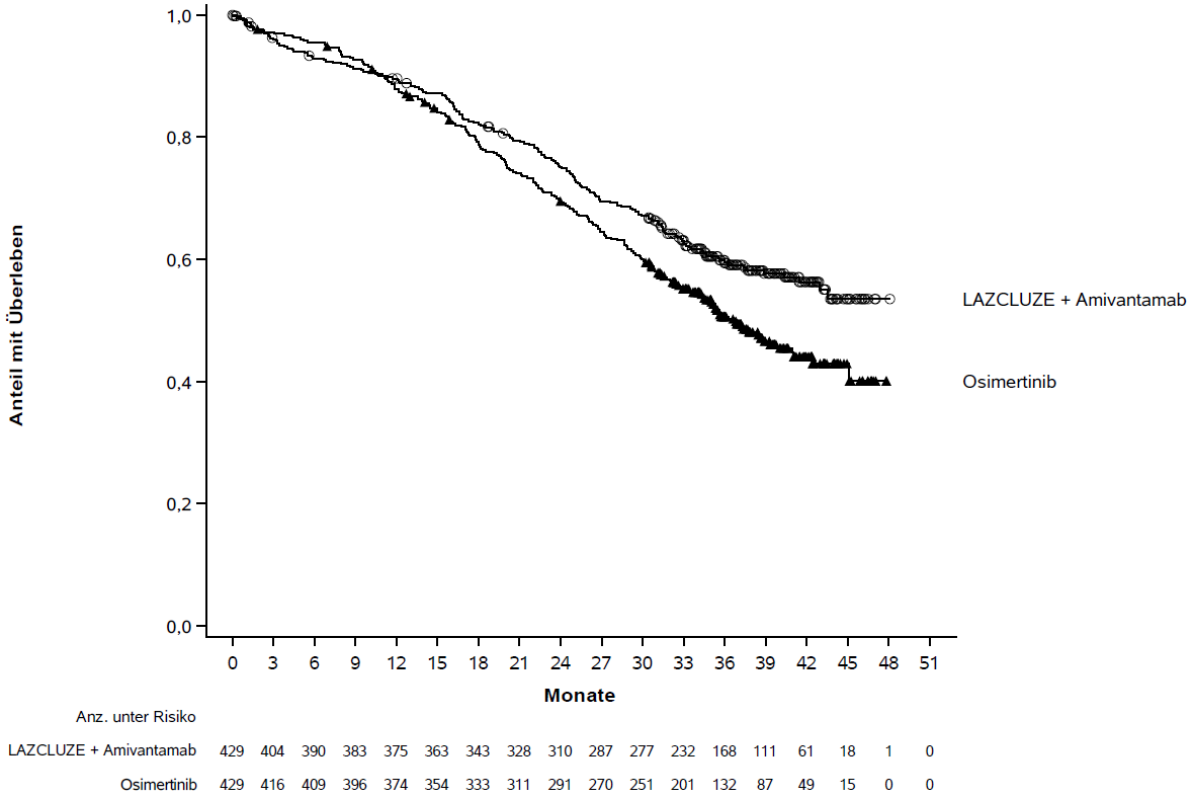


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten



Die intrakranielle ORR und DOR mittels BICR waren vorab festgelegte Endpunkte in MARIPOSA. In der Subgruppe von Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei Baseline wurde für die Kombination von Lazcluze und Amivantamab eine vergleichbare intrakranielle ORR wie die der Kontrollgruppe gezeigt. Von allen Patienten in der MARIPOSA-Studie lagen serielle Gehirn-MRT gemäß Prüfplan vor, um das intrakranielle Ansprechen und die Dauer des Ansprechens zu beurteilen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Intrakranielle ORR und DOR nach BICR-Beurteilung bei Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei Baseline

	Lazcluze + Amivantamab (N = 180)	**Osimertinib (N = 186)**
Beurteilung des Ansprechens intrakranieller Tumoren		
Intrakranielle ORR (CR + PR), % (95 % KI)	78 % (71 %; 84 %)	77 % (71 %; 83 %)
Komplette Remission	64 %	59 %
Intrakranielle DOR		
Median, Monate (95 % KI)	35,0 (20,4; NA)	25,1 (22,1; 31,2)

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar
Die Ergebnisse für die intrakranielle ORR und DOR stammen aus dem Daten-Cut-off 04. Dezember 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,8 Monaten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lazcluze eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger und mehrmaliger einmal täglicher oraler Anwendung erhöhten sich die maximale Plasmakonzentration von Lazertinib (C_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ungefähr dosisproportional über die Dosisspanne von 20 bis 320 mg.

Die Steady-State-Plasmaexposition wurde bei einmal täglicher Anwendung an Tag 15 erreicht, und es wurde eine etwa 2-fache Akkumulation im Steady-State bei einmal täglicher Anwendung von 240 mg beobachtet.

Die Lazertinib-Plasmaexposition war vergleichbar, wenn Lazertinib entweder in Kombination mit Amivantamab oder als Monotherapie angewendet wurde.

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der C_{max} nach einer Einzeldosis und im Steady-State war vergleichbar und betrug 2 bis 4 Stunden.

Nach Anwendung von 240 mg Lazertinib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (800~1 000 kcal, Fettgehalt etwa 50 %) waren die C_{max} und AUC von Lazertinib mit denen unter Nüchternbedingungen vergleichbar; dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Lazertinib mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden kann.

Verteilung

Lazertinib verteilte sich großflächig, wobei das mittlere (CV %) apparente Verteilungsvolumen bei einer Dosis von 240 mg 4 264 l (43,2 %) betrug. Die mittlere (CV %) Plasmaproteinbindung von Lazertinib betrug beim Menschen etwa 99,2 % (0,13 %). Lazertinib zeigte nach oraler Anwendung und bei *in vitro* Inkubationen eine kovalente Bindung an menschliche Blut- und Plasmaproteine.

Metabolisierung

Lazertinib wird primär durch Glutathion-Konjugation metabolisiert, entweder enzymatisch über Glutathion-S-Transferase (GST) oder nicht-enzymatisch sowie durch CYP3A4. Die am häufigsten vorkommenden Metabolite sind Glutathion-Katabolite, die als klinisch inaktiv gelten. Die Plasmaexposition von Lazertinib wurde durch den GSTM1-vermittelten Metabolismus beeinflusst, was zu einer geringeren Exposition (weniger als 2-fache Differenz) bei Patienten mit GSTM1-Non-null-Genotyp führt. Je nach GSTM1-Status ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Elimination

Die mittlere (CV %) apparente Clearance und die terminale Halbwertszeit von Lazertinib betrugen bei einer Dosis von 240 mg 44,5 l/Std. (29,5 %) bzw. 64,7 Stunden (32,8 %).

Exkretion

Nach einer einmaligen oralen Dosis von radioaktiv markiertem Lazertinib wurden etwa 86 % der Dosis in den Fäzes (< 5 % unverändert) und 4 % im Urin (< 0,5 % unverändert) wiedergefunden.

Gleichzeitige Anwendung mit den Substraten OCT1 und UGT1A1

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Lazcluze führte nicht zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Metformin (OCT1-Substrat). Lazcluze inhibiert OCT1 nicht.

Basierend auf *in-vitro*-Studien könnte Lazcluze UGT1A1 inhibieren. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf den indirekten Bilirubinspiegel in klinischen Studien wird jedoch keine klinisch relevante Wechselwirkung mit UGT1A1-Substraten erwartet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch relevanten altersbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Lazertinib beobachtet.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) von 15 bis 89 ml/min. keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (eGFR von 15 bis 29 ml/min.) sind begrenzt (n = 3); es gibt jedoch keinen Hinweis dafür, dass eine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich ist. Zu Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min.) liegen keine Daten vor.

Beeinträchtigung der Leber

Basierend auf den Ergebnissen einer klinischen Pharmakologiestudie hatte eine moderate Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Klasse B) keine klinisch relevante Wirkung auf die PK von Lazertinib bei Anwendung als Einzeldosis. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder ULN < Gesamtbilirubin ≤ 1,5 × ULN und beliebige AST) oder moderater Beeinträchtigung der Leber (1,5 × ULN < Gesamtbilirubin ≤ 3 × ULN und beliebige AST) erforderlich. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber vor (Gesamtbilirubin > 3 × ULN und beliebige AST).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Lazertinib wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Sonstige Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Lazertinib-PK auf der Grundlage von Geschlecht, Körpergewicht, ethnischer Abstammung oder Herkunft, Laboruntersuchungen bei Baseline (Kreatinin-Clearance, Albumin, Alanin-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase), ECOG-Leistungsstatus, EGFR-Mutationsstatus, Krebsstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, vorherigen Therapien, Hirnmetastasen und Raucheranamnese beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Ergebnisse, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Lazertinib bei Ratten und Hunden beobachtet wurden, umfassten leichte epitheliale Atrophie bis degenerative

Erosionen, Entzündung und Nekrose des Auges (Hornhautatrophie), der Haut (dünnes und raues Fell, Haarfollikeldegeneration, Alopezie, Geschwür), der Leber (erhöhte Leberenzyme, Kupffer-Zellhypertrophie und hepatozelluläre Nekrose), der Lunge (alveoläres Makrophagen-Infiltrat, Lungenentzündung und Hyperplasie alveolarer Typ-II-Zellen), der Nieren (tubuläre Dilatation, Papillennekrose, erhöhter Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin (nur bei weiblichen Tieren), anorganisches Phosphor und Kalium), des Gastrointestinaltrakts (Ösophagusepithelatrophie, Zottenabstumpfung/-fusion im Zwölffingerdarm und Jejunum, flüssiger Kot), des Fortpflanzungssystems (Tubulusdegeneration der Hoden, Hypospermie, verminderte Östruszyklen und Gelbkörper, Atrophie des Uterus und der Vagina). Diese Ergebnisse wurden bei Tieren in Expositionsbereichen vom 0,9- bis 3,4-Fachen der geschätzten Exposition bei Patienten beobachtet, die mit der empfohlenen Dosis (240 mg) behandelt wurden, und bildeten sich während der Erholungsphase vollständig oder teilweise zurück. Das Herz wird nur bei Hunden als Zielorgan angenommen, dies war bei Expositionswerten der Fall, die das 7-Fache der Expositionswerte betrugen, die bei der für Menschen empfohlenen Dosis zu erwarten sind.

Kanzerogenität und Mutagenität

Bei den Tests zur bakteriellen Mutagenität *in vitro*, zur chromosomalen Aberration *in vitro* und beim Mikronukleus-Test *in vivo* bei Ratten wurden keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Lazertinib beobachtet. Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Lazertinib zu untersuchen.

Reproduktionstoxizität

Basierend auf tierexperimentellen Studien kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Lazertinib beeinträchtigt werden. Es zeigten sich degenerative Veränderungen in den Hoden von Ratten und Hunden, was zu einer Verringerung der luminalen Spermienzahl bei Hunden nach einer 1-monatigen Exposition gegenüber Lazertinib bei klinisch relevanten Expositionswerten führte. In den Eierstöcken von Ratten, die über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat Lazertinib bei klinisch relevanten Expositionswerten ausgesetzt waren, wurde eine verringerte Anzahl von Gelbkörpern festgestellt. In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten induzierte Lazertinib eine Verringerung der Anzahl der Östruszyklen, einen Anstieg der Abgänge nach der Implantation und eine Verringerung der Größe der lebenden Jungtiere bei oder unterhalb der Dosisstufe, die der klinischen Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 240 mg nahekam.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde eine Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei Ratten wurde eine Verringerung des fetalen Körpergewichts in Verbindung mit maternaler Toxizität bei einer maternalen Exposition beobachtet, die etwa 4-mal höher war als die klinische Exposition beim Menschen bei 240 mg. Bei Kaninchen wurde bei maternalen Expositionen weit unterhalb der klinischen Exposition beim Menschen von 240 mg eine erhöhte Inzidenz an fetaler Schädelknochenfusion (zygomatischer Bogen fusioniert mit Oberkiefergelenkfortsatz) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hydrophobes kolloidales Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Mikrokristalline Cellulose (E 460 (i))
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572)

Filmüberzug

Lazcluze 80 mg Filmtabletten

Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfropfcopolymer (E 1209)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Glycerolmonocaprylocaprat Typ I (Ph.Eur.) (E 471)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172)

Lazcluze 240 mg Filmtabletten

Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfropfcopolymer (E 1209)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Glycerolmonocaprylocaprat Typ I (Ph.Eur.) (E 471)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lazcluze 80 mg Filmtabletten

Blisterpackung

Folienstreifen aus Polyvinylchlorid-Polychlortrifluorethylen (PVC-PCTFE) und Durchdrückfolie aus Aluminium.

- Eine Faltschachtel enthält 56 Filmtabletten (2 Walletpackungen mit je 28 Tabletten).

Flasche

Weiße, undurchsichtige Flasche aus Polyethylen (*high-density polyethylene*, HDPE) mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss, die entweder 60 oder 90 Tabletten enthält. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche.

Lazcluze 240 mg Filmtabletten

Blisterpackung

Folienstreifen aus Polyvinylchlorid-Polychlortrifluorethylen (PVC-PCTFE) und Durchdrückfolie aus Aluminium.

- Eine Faltschachtel enthält 14 Filmtabletten (1 Walletpackung mit 14 Tabletten).
- Eine Faltschachtel enthält 28 Filmtabletten (2 Walletpackungen mit je 14 Tabletten).

Flasche

Weiße, undurchsichtige Flasche aus Polyethylen (HDPE) mit kindersicherem Polypropylen-Verschluss, die 30 Filmtabletten enthält. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig