

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar LAZCLUZE en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de LAZCLUZE.

LAZCLUZE™ (lazertinib) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2024

INDICACIONES Y USO

LAZCLUZE es un inhibidor de la cinasa indicado en combinación con amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, detectadas mediante una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de LAZCLUZE es de 240 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, administrada en combinación con amivantamab.
- Continúe el tratamiento hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. (2.2)
- Administre LAZCLUZE en cualquier momento antes de amivantamab cuando se administre el mismo día.
- Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la dosis recomendada de amivantamab. (2.2)
- Administre profilaxis anticoagulante para prevenir episodios de tromboembolia venosa (TEV) durante los primeros cuatro meses de tratamiento. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 80 mg y 240 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Episodios de tromboembolia venosa (TEV):** se recomienda la anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. Vigile la aparición de signos y síntomas de TEV y trate según corresponda desde el punto de vista médico. Suspenda LAZCLUZE y amivantamab en función de la gravedad. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, reanude LAZCLUZE y amivantamab en la misma dosis según el criterio del proveedor de atención médica. Suspenda de manera permanente amivantamab y continúe con LAZCLUZE en caso de tener TEV recurrente a pesar de recibir el tratamiento anticoagulante. (2.4, 5.1)
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis:** vigile la aparición o el empeoramiento de síntomas indicativos de EPI/neumonitis. Suspenda

LAZCLUZE™ (lazertinib) comprimidos, para uso oral

LAZCLUZE y amivantamab en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y suspenda de manera permanente si se confirma la EPI/neumonitis. (2.4, 5.2)

- Reacciones adversas dermatológicas:** puede causar sarpullido grave, lo que incluye dermatitis acneiforme. Administre crema emoliente sin alcohol y recomiende a los pacientes limitar la exposición al sol durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a este para reducir el riesgo de reacciones dermatológicas. Suspenda, reduzca la dosis o interrumpa de manera permanente LAZCLUZE y amivantamab en función de la gravedad. (2.4, 5.3)
- Reacciones adversas oculares:** remita inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas nuevos o que empeoran indicativos de reacciones adversas oculares, como queratitis, a un oftalmólogo para su evaluación. Suspenda, reduzca la dosis o interrumpa de manera permanente amivantamab y continúe con LAZCLUZE en función de la gravedad. (5.4)
- Toxicidad embrionaria-fetal:** puede causar daño al feto. Advierta a las pacientes con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.5, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

LAZCLUZE en combinación con amivantamab

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, toxicidad de las uñas, reacción relacionada con la infusión (amivantamab), dolor musculoesquelético, edema, estomatitis, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito, náuseas y toxicidad ocular. (6.1)
- Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de albúmina, disminución de sodio, aumento de ALT, disminución de potasio, disminución de hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT y aumento de magnesio. (6.1)

Para informar sobre **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. por teléfono al 1-800-526-7736 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inductores potentes y moderados de CYP3A4: evite el uso concomitante. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17, **INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.**

Revisado: 08/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Selección de pacientes
- Posología y forma de administración recomendada
- Medicamentos concomitantes
- Modificaciones de dosis por reacciones adversas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Episodios de tromboembolia venosa
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis
- Reacciones adversas dermatológicas
- Toxicidad ocular
- Toxicidad embrionaria-fetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Efecto de otras drogas sobre LAZCLUZE
- Efecto de LAZCLUZE sobre otros medicamentos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Hombres y mujeres con capacidad reproductiva
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad
- Toxicología o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

LAZCLUZE, en combinación con amivantamab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, detectadas mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Posología y forma de administración (2.1)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento de primera línea del CPNM con LAZCLUZE, en combinación con amivantamab, en función de la presencia de deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en muestras tumorales o plasmáticas [consulte Estudios clínicos (14)]. Si estas mutaciones no se detectan en una muestra de plasma, analice el tejido tumoral. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Posología y forma de administración recomendada

Posología y forma de administración recomendada

La dosis recomendada de LAZCLUZE es de 240 mg por vía oral una vez al día, administrada en combinación con amivantamab con o sin alimentos. Trague los comprimidos de LAZCLUZE enteros. No triture, divida ni mastique los comprimidos. Continúe el tratamiento hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Administre LAZCLUZE en cualquier momento antes de amivantamab cuando se administre el mismo día. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la dosis recomendada de amivantamab.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de LAZCLUZE en un plazo de 12 horas, indíquelo que tome la dosis omitida. Si han transcurrido más de 12 horas desde que debía administrarse la dosis, indique al paciente que tome la siguiente dosis a la hora prevista.

Vómitos

Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar LAZCLUZE, indique al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada.

2.3 Medicamentos concomitantes

Al iniciar el tratamiento con LAZCLUZE en combinación con amivantamab, administre profilaxis anticoagulante para prevenir episodios de tromboembolia venosa (TEV) durante los primeros cuatro meses de tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Si no hay signos o síntomas de TEV durante los primeros cuatro meses de tratamiento, considere la interrupción de la profilaxis anticoagulante según el criterio del proveedor de atención médica.

Al iniciar el tratamiento con LAZCLUZE en combinación con amivantamab, administre crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol y sin etanol) y recomiende a los pacientes limitar la exposición al sol durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a este, llevar ropa protectora y usar pantalla solar con protección UVA/UVB de amplio espectro para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. Considere medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas.

2.4 Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Las reducciones de dosis de LAZCLUZE recomendadas en caso de reacciones adversas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas para LAZCLUZE

Dosis con la que se produjo la reacción adversa	1.ª reducción en la dosis	2.ª reducción en la dosis	3.ª reducción en la dosis
240 mg una vez al día (un comprimido de 240 mg)	160 mg una vez al día (dos comprimidos de 80 mg)	80 mg una vez al día (un comprimido de 80 mg)	Interrumpir LAZCLUZE

El manejo recomendado y las modificaciones de la dosis de LAZCLUZE en caso de reacciones adversas específicas se presentan en la Tabla 2. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre las modificaciones de la dosis de amivantamab.

Tabla 2: Administración recomendada y modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Episodios de tromboembolia venosa (TEV) [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LAZCLUZE y amivantamab. Administre tratamiento anticoagulante según indicación clínica. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, reanude LAZCLUZE y amivantamab con el mismo nivel de dosis según el criterio del proveedor de atención médica.
	Grado 4 o grado 2 o 3 recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LAZCLUZE y suspenda de manera permanente amivantamab. Administre tratamiento anticoagulante según indicación clínica. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, puede continuar el tratamiento con LAZCLUZE con el mismo nivel de dosis según el criterio del proveedor de atención médica.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LAZCLUZE y amivantamab si se sospecha de EPI/neumonitis. Suspenda de manera permanente LAZCLUZE y amivantamab si se confirma la EPI/neumonitis.
Reacciones adversas dermatológicas (que incluyen dermatitis acneiforme, prurito, piel seca) [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Inicie la gestión de la atención de apoyo.
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Inicie la gestión de la atención de apoyo. Si no hay mejoría después de 2 semanas, reduzca la dosis de amivantamab y continúe con LAZCLUZE en la misma dosis. Reevalúe cada 2 semanas; si no hay mejoría, reduzca la dosis de LAZCLUZE hasta ≤ grado 1 (Tabla 1). Después, puede reanudarse la dosis previa de LAZCLUZE según el criterio del proveedor de atención médica.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LAZCLUZE y amivantamab. Inicie la gestión de la atención de apoyo. Tras la recuperación a ≤ grado 2, reanude LAZCLUZE en la misma dosis o considere la reducción de la dosis; reanude amivantamab en una dosis reducida. Si no hay mejoría en 2 semanas, suspenda definitivamente tanto LAZCLUZE como amivantamab.
	Grado 4 (incluidas las afecciones cutáneas graves bullosas, con ampollas o exfoliación de la piel)	<ul style="list-style-type: none"> Inicie la gestión de la atención de apoyo. Suspenda de manera permanente amivantamab. Suspenda LAZCLUZE hasta la recuperación a ≤ grado 2 o los valores iniciales. Tras la recuperación a ≤ grado 2, reanude LAZCLUZE en una dosis reducida según el criterio del proveedor de atención médica.
Otras reacciones adversas [consulte Reacciones adversas (6.1)].	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LAZCLUZE y amivantamab hasta que la reacción adversa se resuelva a ≤ grado 1 o los valores iniciales. Reanude ambos medicamentos en una dosis reducida o solo LAZCLUZE. Considere la suspensión permanente de LAZCLUZE y amivantamab si la recuperación no se produce en 4 semanas.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos

- Comprimidos de 80 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, con forma ovalada, con "LZ" en una cara y "80" en el otro lado. Cada comprimido contiene 80 mg de lazertinib.
- Comprimidos de 240 mg: comprimidos recubiertos de color púrpura rojizo, con forma ovalada, con "LZ" en una cara y "240" en el otro lado. Cada comprimido contiene 240 mg de lazertinib.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Episodios de tromboembolia venosa

LAZCLUZE en combinación con amivantamab puede causar tromboembolia venosa (TEV) grave y mortal, como trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE). La mayoría de estos episodios se produjeron durante los cuatro primeros meses de tratamiento [consulte Reacciones Adversas (6.1)].

En MARIPOSA [consulte Reacciones Adversas (6.1)], se produjo TEV en el 36 % de los pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab; estas fueron de grado 3 en el 10 % y de grado 4 en el 0.5 % de los pacientes. Se produjeron TEV durante el estudio en el 1.2 % de los pacientes (n = 5) mientras recibían tratamiento anticoagulante. Se produjeron dos casos mortales de TEV (0.5 %), el 7 % de los pacientes presentaron TEV que dio lugar a interrupciones de la dosis de LAZCLUZE, el 0.5 % de los pacientes sufrieron TEV que dio lugar a reducciones de dosis de LAZCLUZE, y el 1.9 % de los pacientes suspendieron LAZCLUZE de forma permanente debido a TEV. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la TEV fue de 84 días (intervalo: 6 a 777).

Administre anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento [consulte Posología y forma de administración (2.3)]. No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. Vigile la aparición de signos y síntomas de TEV y trate según corresponda desde el punto de vista médico.

Suspenda LAZCLUZE y amivantamab en función de la gravedad [consulte Posología y forma de administración (2.4)]. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, reanude LAZCLUZE y amivantamab con el mismo nivel de dosis según el criterio del proveedor de atención médica. En caso de tener TEV recurrente a pesar de recibir el tratamiento anticoagulante, suspenda de manera permanente amivantamab. Continúe el tratamiento con LAZCLUZE en el mismo nivel de dosis según el criterio del proveedor de atención médica [consulte Posología y forma de administración (2.4)]. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la modificación de la dosis recomendada de amivantamab.

5.2 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

LAZCLUZE en combinación con amivantamab puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.

En MARIPOSA [consulte Reacciones Adversas (6.1)], se produjo enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis en el 3.1 % de los pacientes tratados con LAZCLUZE en combinación con amivantamab; esta fue de grado 3 en el 1.0 % y de grado 4 en el 0.2 % de los pacientes. Hubo un caso mortal (0.2 %) de EPI/neumonitis, y el 2.9 % de los pacientes suspendieron definitivamente LAZCLUZE y amivantamab debido a EPI/neumonitis [consulte Reacciones Adversas (6.1)].

Vigile la aparición o el empeoramiento de síntomas indicativos de EPI/neumonitis en los pacientes (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Suspenda LAZCLUZE y amivantamab de inmediato en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y suspenda de manera permanente si se confirma la EPI/neumonitis. [consulte Posología y forma de administración] (2.4)].

5.3 Reacciones adversas dermatológicas

LAZCLUZE en combinación con amivantamab puede causar sarpullido grave, lo que incluye dermatitis acneiforme, prurito y piel seca.

En MARIPOSA [consulte Reacciones Adversas (6.1)], se produjo sarpullido en el 86 % de los pacientes tratados con LAZCLUZE en combinación con amivantamab; este fue de grado 3 en el 26 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del sarpullido fue de 14 días (intervalo: 1 a 556 días). En el 19 % de los pacientes se produjo un sarpullido que condujo a la reducción de la dosis de LAZCLUZE, en el 30 % de los pacientes se produjo un sarpullido que condujo a la interrupción de la dosis de LAZCLUZE y, en el 1.7 % de los pacientes, se suspendió la administración de LAZCLUZE de manera permanente debido al sarpullido [consulte Reacciones Adversas (6.1)].

Al iniciar el tratamiento con LAZCLUZE en combinación con amivantamab, se debe administrar una crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol y sin etanol) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas [consulte Posología y forma de administración (2.3)]. Indique a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con LAZCLUZE en combinación con amivantamab y durante 2 meses después de este. Aconseje a los pacientes que lleven ropa protectora y utilicen pantalla solar con protección UVA/UVB de amplio espectro.

Considere medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Si aparecen reacciones cutáneas, administre corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos u orales. Para reacciones de grado 3, administre esteroides orales y considere una

consulta dermatológica. Remita rápidamente a un dermatólogo a los pacientes que presenten un sarpullido grave o un aspecto o distribución atípicos, o que no mejoren en 2 semanas. Suspenda, reduzca la dosis o suspenda LAZCLUZE y amivantamab de forma permanente en función de la gravedad [consulte Posología y forma de administración (2.4)].

5.4 Toxicidad ocular

LAZCLUZE, en combinación con amivantamab, puede causar toxicidad ocular, lo que incluye queratitis.

En MARIPOSA [consulte Reacciones Adversas (6.1)], se produjo toxicidad ocular en el 16 % de los pacientes tratados con LAZCLUZE en combinación con amivantamab; los casos de toxicidad ocular fueron de grado 3 o 4 en el 0.7 % de los pacientes. Remita rápidamente al oftalmólogo a los pacientes que presenten síntomas oculares nuevos o que empeoren. Suspenda, reduzca la dosis o suspenda amivantamab de forma permanente y continúe con LAZCLUZE en función de la gravedad [consulte Posología y forma de administración (2.4)].

5.5 Toxicidad embriofetal

Según los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción, LAZCLUZE puede causar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración por vía oral de lazertinib en animales preñados durante el período de organogénesis produjo una reducción de la supervivencia embriofetal y del peso corporal fetal en ratas y malformaciones en conejos en exposiciones de aproximadamente 4 y 0.5 veces, respectivamente, la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC.

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis. Indique a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan en otras secciones del prospecto:

- Eventos tromboembólicos venosos [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Reacciones adversas dermatológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Toxicidad ocular [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y abajo reflejan la exposición a LAZCLUZE en combinación con amivantamab en 421 pacientes no tratados previamente con CPNM localmente avanzado o metastásico cuyos tumores presentan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA [consulte Estudios clínicos (14)]. Los pacientes recibieron LAZCLUZE 240 mg por vía oral una vez al día en combinación con amivantamab por vía intravenosa en dosis de 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, y posteriormente cada 2 semanas a partir de la semana 5. Entre los 421 pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab, el 84 % estuvo expuesto a LAZCLUZE durante ≥6 meses y el 73 % estuvo expuesto a LAZCLUZE durante >1 año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab fue de 64 años (de 25 a 88); el 64 % eran mujeres; el 59 % eran asiáticos, el 38 % eran blancos, el 1.7 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0.7 % eran negros o afroamericanos, el 1 % eran de raza desconocida u otras razas; el 13 % eran hispanos o latinos; el 67 % tenían un estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1; el 33 % tenían un EF del ECOG de 0. El 60 % tenía delecciones del exón 19 del EGFR y, el 40 %, mutaciones de sustitución del exón 21 L858R del EGFR.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 49 % de los pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥2 % de los pacientes incluyeron TEV (11 %), neumonía (4 %), sarpullido y EPI/neumonitis (2.9 % cada una), COVID-19 (2.4 %), y derrame pleural y reacción relacionada con la infusión (amivantamab) (2.1 % cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7 % de los pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab debido a muerte no especificada (1.2 %); sepsis e insuficiencia respiratoria (1 % cada una); neumonía, infarto de miocardio y muerte súbita (0.7 % cada una); infarto cerebral, embolia pulmonar (PE) e infección por COVID-19 (0.5 % cada una); y EPI/neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y paro cardiopulmonar (0.2 % cada una).

La suspensión permanente de LAZCLUZE debido a una reacción adversa ocurrió en el 21 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente de LAZCLUZE en ≥ 1 % de los pacientes incluyeron EPI/neumonitis, neumonía, TEV, sarpullido, insuficiencia respiratoria y muerte súbita.

La interrupción de la dosis de LAZCLUZE debido a una reacción adversa ocurrió en el 72 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en ≥ 5 % de los pacientes fueron sarpullido, toxicidad de las uñas, COVID-19, TEV, aumento en la ALT y aumento en la AST.

Las reducciones de las dosis de LAZCLUZE debido a una reacción adversa se produjeron en el 42 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de las dosis de LAZCLUZE en ≥ 5 % de los pacientes fueron sarpullido y toxicidad de las uñas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron sarpullido, toxicidad de las uñas, reacción relacionada con la infusión (amivantamab), dolor musculoesquelético, edema, estomatitis, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito, náuseas y toxicidad ocular. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 2 %) fueron disminución de albúmina, disminución de sodio, aumento de ALT, disminución de potasio, disminución de hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT y aumento de magnesio.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas (≥ 10 %) en MARIPOSA.

Tabla 3: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPNM con delección del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA

Reacción adversa	LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 421)		Osimertinib (N = 428)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	86	26	48	1.2
Toxicidad de las uñas*	71	11	34	0.7
Piel seca*	25	1	18	0.2
Prurito	24	0.5	17	0.2
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Reacciones relacionadas con la infusión†	63	6	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	47	2.1	39	1.9
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis*	43	2.4	27	0.5
Diarrea*	31	2.6	45	0.9
Estreñimiento	29	0	13	0
Náuseas	21	1.2	14	0.2
Vómitos	12	0.5	5	0
Dolor abdominal*	11	0	10	0
Hemorroides	10	0.2	2.1	0.2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Edema*	43	2.6	8	0
Fatiga*	32	3.8	20	1.9
Pirexia	12	0	9	0
Trastornos vasculares				
Tromboembolia venosa*	36	11	8	2.8
Hemorragia*	25	1	13	1.2
Trastornos del sistema nervioso				
Parestesia*	35	1.7	10	0.2
Mareos*	14	0	10	0
Dolor de cabeza*	13	0.2	13	0
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
Conjuntivitis	11	0.2	1.6	0

Tabla 3: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPNM con delección del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA (continuación)

Reacción adversa	LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 421)		Osimertinib (N = 428)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	24	1	18	1.4
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos*	19	0	23	0
Disnea*	14	1.7	17	3.5
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	16	0.7	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0	11	0

* Términos agrupados

† Aplicable solo a amivantamab

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que se produjeron en < 10 % de los pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab incluyeron EPI/neumonitis (3.1 %).

La Tabla 4 resume las anomalías de análisis de laboratorio en MARIPOSA.

Tabla 4: Selección de anomalías de análisis de laboratorio (≥ 20 %) que empeoraron respecto a los valores iniciales en pacientes con CPNM con delección del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA†

Anomalía de análisis de laboratorio	LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 421)		Osimertinib (N = 428)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Composición química				
Disminución de la albúmina	89	8	22	0.2
Aumento de la ALT	65	7	29	2.6
Aumento de la AST	52	3.8	36	1.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	45	0.5	15	0.5
Disminución del calcio (corregido)	41	1.4	27	0.7
Aumento de la GGT	39	2.6	24	1.9
Disminución del sodio	38	7	35	5
Disminución del potasio	30	5	15	1.2
Aumento de la creatinina	26	0.7	35	0.7
Disminución del magnesio	25	0.7	10	0.2
Aumento del magnesio	12	2.6	20	4.8
Hematología				
Disminución del recuento de plaquetas	52	0.7	57	1.4
Disminución de la hemoglobina	47	3.8	56	1.9
Disminución de los glóbulos blancos	38	1.0	66	0.7
Disminución de los neutrófilos	15	1.4	33	1.4

† El denominador utilizado para calcular la tasa es la cantidad de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento para la prueba de laboratorio específica.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otras drogas sobre LAZCLUZE

Inductores de CYP3A4

Evite el uso concomitante de LAZCLUZE con inductores potentes y moderados de CYP3A4. Considere un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir CYP3A4.

Lazertinib es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante con un inductor potente o moderado de CYP3A4 disminuyó las concentraciones de lazertinib [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de lazertinib.

7.2 Efecto de LAZCLUZE sobre otros medicamentos

Ciertos sustratos de CYP3A4

Vigile las reacciones adversas asociadas con un sustrato de CYP3A4 en el que cambios mínimos de concentración puedan dar lugar a reacciones adversas graves, tal como se recomienda en el prospecto aprobado del producto para el sustrato de CYP3A4.

Lazertinib es un inhibidor débil de CYP3A4. El uso concomitante de LAZCLUZE aumentó las concentraciones de los sustratos de CYP3A4 [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos.

Ciertos sustratos de BCRP

Vigile las reacciones adversas asociadas con un sustrato de BCRP en el que cambios mínimos de concentración puedan dar lugar a reacciones adversas graves, tal como se recomienda en el prospecto aprobado del producto para el sustrato de BCRP.

Lazertinib es un inhibidor de BCRP. El uso concomitante de LAZCLUZE aumentó las concentraciones de los sustratos de BCRP [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción [consulte *Farmacología clínica (12.1)*], LAZCLUZE puede causar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada. No existe información disponible sobre el uso de LAZCLUZE en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento. La administración por vía oral del lazertinib en animales preñados durante el periodo de organogénesis produjo una reducción de la supervivencia embrionaria y del peso corporal fetal en ratas y malformaciones en conejos en exposiciones de aproximadamente 4 y 0.5 veces, respectivamente, la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC (consulte Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario, ratas preñadas recibieron dosis orales de 7.5, 30 o 60 mg/kg/día de lazertinib durante el periodo de organogénesis (día de gestación 6 a 17). El lazertinib disminuyó el peso corporal del feto en asociación con toxicidad materna en 60 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC). En un estudio de desarrollo embrionario para determinar el intervalo de dosis, la administración por vía oral de una dosis más alta de lazertinib (75 mg/kg/día) en ratas preñadas durante el periodo de organogénesis causó un aumento de la pérdida después de la implantación. En un estudio de desarrollo embrionario en conejos, animales preñados recibieron dosis orales de 5, 25 o 45 mg/kg/día de lazertinib durante el periodo de organogénesis (día de gestación 7 a 19). Lazertinib causó toxicidad materna (reducción del peso corporal y del consumo de alimentos, lo que condujo a un estado moribundo y a la interrupción precoz del embarazo) y un aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas en las vértebras y el cráneo (fusión de proceso maxilar/arco cigomático) en 45 mg/kg/día (aproximadamente 0.5 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de lazertinib o sus metabolitos en la leche materna ni de sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, se debe desaconsejar la lactancia durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la lactancia durante el tratamiento con amivantamab.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva

Según los datos en animales y su mecanismo de acción, LAZCLUZE puede causar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con LAZCLUZE.

Anticoncepción

Mujeres

Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la duración recomendada de la anticoncepción durante el tratamiento con amivantamab.

Hombres

Indique a los pacientes masculinos que tienen parejas mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Según los hallazgos en animales, LAZCLUZE puede afectar la fertilidad en machos y hembras con capacidad reproductiva. Los efectos sobre la fertilidad femenina fueron reversibles. Los efectos sobre los testículos masculinos en estudios con animales no fueron reversibles en un periodo de recuperación de 2 semanas [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se determinó la seguridad y la eficacia de LAZCLUZE en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 421 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados con LAZCLUZE en combinación con amivantamab en MARIPOSA, el 45 % tenía 65 años o más y el 12 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia en los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda hacer un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eGFR 30-89 ml/min) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

LAZCLUZE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (eGFR <30 ml/min).

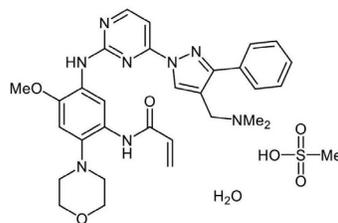
8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ULN y AST >ULN o bilirrubina total ≤1.5 × ULN y cualquier AST) o moderada (bilirrubina total ≤1.5 a 3 × ULN y cualquier AST) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

LAZCLUZE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 × ULN y cualquier AST).

11 DESCRIPCIÓN

LAZCLUZE™ comprimidos contiene lazertinib, un inhibidor de la cinasa de uso oral. El lazertinib se presenta como mesilato de lazertinib hidratado con un peso molecular de 668.77 y fórmula molecular de C₃₀H₂₄N₆O₃·CH₃SO₃H₂O. El nombre químico es *N*-[5-[[4-[4-[(Dimetilamino)metil]-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il]pirimidin-2-il]amino]-4-metoxi-2-(morfolin-4-il)fenil]acrilamida metanosulfonato hidrato (1:1:1). El mesilato de lazertinib hidratado es soluble o prácticamente insoluble en medios acuosos, y de ligeramente soluble a libremente soluble en solventes orgánicos en una amplia gama de valores de pH. La fórmula estructural es:



LAZCLUZE (lazertinib) comprimidos recubiertos contiene 80 mg o 240 mg de lazertinib, equivalente a 93.86 y 281.58 mg de mesilato de lazertinib (calculado sobre base anhidra), respectivamente. Los componentes inactivos son croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina y sílice coloidal hidrofóbica. El recubrimiento del comprimido consiste en monocaprilocaprato de glicerol tipo I, óxido de hierro negro (en comprimidos de 240 mg de potencia), óxido de hierro rojo (en comprimidos de 240 mg de potencia), óxido de hierro amarillo (en comprimidos de 80 mg de potencia), macrogol (PEG) copolímero con injerto de alcohol polivinílico, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Lazertinib es un inhibidor de la cinasa de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que inhibe las delecciones del exón 19 del EGFR y las mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en concentraciones más bajas que EGFR en estado natural. En células humanas de CPNM y modelos de xenoinjerto

de ratón con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del EGFR L858R, lazertinib demostró actividad antitumoral. El tratamiento con lazertinib en combinación con amivantamab aumentó la actividad antitumoral in vivo en comparación con cualquiera de los agentes por separado en un modelo de xenoinjerto de ratón de CPNM humano con una mutación del EGFR L858R.

12.2 Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica de lazertinib no se han caracterizado por completo.

Electrofisiología cardíaca

En una dosis de 320 mg (1.3 veces la dosis aprobada recomendada) una vez al día, es improbable un aumento medio del intervalo QTc >20 ms.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de lazertinib se presenta como media (CV %) para los parámetros descriptivos, a menos que se especifique lo contrario.

La concentración plasmática máxima de lazertinib ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva temporal de concentración (AUC) plasmática aumentaron proporcionalmente de 20 mg a 320 mg (de 0.08 a 1.3 veces la dosis recomendada aprobada) tras una administración única y una administración una vez al día. La exposición plasmática en estado estable de lazertinib se alcanzó el día 15 con una acumulación de aproximadamente 2 veces el AUC.

Absorción

El tiempo medio para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ es de 2 a 4 horas.

Efecto de los alimentos

Una comida rica en grasas (800 a 1000 kcal, aproximadamente 50 % de grasa) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de lazertinib en comparación con la condición en ayunas.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución es de 2680 l (51 %).

Lazertinib se une aproximadamente en un 99.2 % a las proteínas plasmáticas humanas.

Eliminación

La semivida terminal media es de 3.7 días (56 %).

La depuración aparente media es de 36.4 l/h (47 %).

Metabolismo

Lazertinib se metaboliza principalmente por conjugación del glutatión, ya sea enzimática a través de la glutatión-S-transferasa (GST) o no enzimática, así como por el CYP3A4.

Excreción

Tras una dosis oral única de lazertinib radiomarcado, aproximadamente el 86 % de la dosis se recuperó en las heces (<5 % sin cambios) y el 4 % en la orina (<0.2 % sin cambios).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de lazertinib en función de la edad (21 a 88 años), el sexo, el peso corporal (28 a 122 kg), la raza (blanca, asiática, negra o afroamericana), el origen étnico (hispano/latino o no hispano/latino), valores iniciales de evaluaciones de laboratorio (depuración de creatinina, albúmina, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa), insuficiencia renal leve o moderada (FGe de 30 a 89 ml/min, estimada mediante la ecuación ERC-EPI), insuficiencia hepática leve [bilirrubina total \leq ULN y AST >ULN o bilirrubina total \leq 1.5 veces el ULN y cualquier AST] o moderada [bilirrubina total \leq 1.5 a 3 \times ULN y cualquier AST], estado funcional ECOG, tipo de mutación EGFR, estadio del cáncer en el diagnóstico inicial, terapias previas, metástasis cerebral y antecedentes de tabaquismo.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR de 15 a 29 ml/min), la insuficiencia renal en etapa terminal (eGFR <15 ml/min) o la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces el ULN con cualquier AST) sobre la farmacocinética de lazertinib.

Genotipo GSTM1

Los pacientes con al menos un alelo GSTM1 de función normal tienen niveles sistémicos de lazertinib un 44 % más bajos en comparación con los que tienen los dos alelos GSTM1 sin función (es decir, sin actividad enzimática). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o eficacia en función del genotipo GSTM1 en pacientes que recibieron LAZCLUZE en combinación con amivantamab.

Interacciones farmacológicas

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Efecto de los inductores de CYP3A4 sobre lazertinib:

El uso concomitante de rifampicina (inductor potente de CYP3A4) con LAZCLUZE disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de lazertinib en un 72 % y el AUC en un 83 %.

Se prevé que el uso concomitante de efavirenz (inductor moderado de CYP3A4) con LAZCLUZE disminuya la $C_{\text{máx}}$ de lazertinib en estado estable en al menos un 32 % y el AUC en al menos un 44 %.

Se desconoce el efecto del uso concomitante de inductores débiles de CYP3A4 sobre la $C_{\text{máx}}$ o el AUC de lazertinib.

Efecto de los inhibidores potentes de CYP3A4 sobre lazertinib:

El uso concomitante de itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4) con LAZCLUZE aumentó la $C_{\text{máx}}$ de lazertinib en 1.2 veces y el AUC en 1.5 veces.

Efecto de los agentes reductores del ácido gástrico sobre lazertinib:

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de lazertinib cuando se utilizó concomitantemente con agentes reductores del ácido gástrico.

Efecto de lazertinib sobre determinados sustratos de CYP3A4:

El uso concomitante de LAZCLUZE aumentó la $C_{\text{máx}}$ del midazolam (sustrato de CYP3A4) en 1.4 veces y el AUC en 1.5 veces.

Efecto de lazertinib sobre sustratos de BCRP:

El uso concomitante de LAZCLUZE aumentó la $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina (sustrato de BCRP) en 2.2 veces y el AUC en 2 veces.

No se observaron ni predijeron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes medicamentos cuando se utilizaron concomitantemente con lazertinib: metformina (sustrato de OCT1) o raltegravir (sustrato de UGT1A1).

Estudios in vitro

Lazertinib inhibe CYP3A4, UGT1A1, BCRP y OCT1. Lazertinib no induce CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis con lazertinib.

Lazertinib no fue genotóxico en un ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro (Ames), un ensayo de aberración cromosómica in vitro o un ensayo de micronúcleos in vivo en ratas.

En un estudio específico de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, ratas macho y hembra recibieron dosis orales de 7.5, 15 o 30 mg/kg/día de lazertinib. Los machos recibieron dosis durante 10 semanas (29 días antes del apareamiento, durante el período de apareamiento y después del apareamiento). Las hembras recibieron dosis durante 15 días antes del apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación. Lazertinib no tuvo efectos claros sobre la ciclicidad estral, el apareamiento, la fertilidad o los parámetros espermáticos, pero indujo un aumento de la pérdida posterior a la implantación y una disminución de la cantidad de fetos vivos en 30 mg/kg/día (aproximadamente 1.2 veces la dosis humana recomendada de 240 mg en función de la superficie corporal). En estudios de toxicología general oral con dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración, lazertinib indujo degeneración tubular histológica en los testículos; residuos en el lumen celular, degeneración/necrosis y reducción de espermatozoides en el epidídimo; disminución del cuerpo lúteo en el ovario; y atrofia en el útero y la vagina. Estos efectos se observaron a exposiciones aproximadamente equivalentes a la exposición humana a la dosis recomendada de 240 mg en machos, y a exposiciones aproximadamente 2 veces superiores a la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg en hembras. Los hallazgos en los órganos reproductores femeninos fueron reversibles. La degeneración tubular en los testículos observada en ratas a exposiciones aproximadamente 4 veces superiores a la exposición humana en la dosis recomendada no fue reversible en un período de recuperación de 2 semanas.

13.2 Toxicología o farmacología animal

En estudios de toxicología general oral con dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración en ratas y perros, lazertinib indujo hiperplasia histológica multiorgánica en exposiciones aproximadamente equivalentes o superiores a la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg. La hiperplasia no fue reversible en el ganglio linfático mandibular en el estudio de 4 semanas de duración realizado en ratas. En ratas, lazertinib indujo toxicidad renal caracterizada por hiperplasia histológica e inflamación en el riñón en dosis \geq 25 mg/kg (aproximadamente 0.9 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC), junto con aumento del nitrógeno ureico y cuerpo lúteo, degeneración/regeneración tubular y dilatación tubular en exposiciones aproximadamente 4.4 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC. El aumento del nitrógeno ureico, la necrosis papilar y la dilatación tubular mostraron indicios de recuperación. En el estudio toxicológico de 13 semanas realizado en perros, un animal con una dosis alta presentó un carcinoma renal unilateral de células tubulares en 8 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 240 mg/día basada en el AUC). Otros hallazgos renales en perros con dosis altas incluyeron degeneración/regeneración tubular e infarto, que mostraron evidencias de recuperación. En el estudio toxicológico de 4 semanas, lazertinib indujo toxicidad cardíaca en dos perros caracterizada por hallazgos histológicos en el corazón (degeneración/necrosis del miocardio y los vasos, fibrosis, hemorragia, trombos, inflamación mixta de células/vasos) en 20 mg/kg (aproximadamente 4.8 veces el AUC clínico en la dosis humana de 240 mg). Uno de

estos perros también mostró un aumento de la troponina I cardíaca y complejos ventriculares prematuros. Estos hallazgos cardíacos no se observaron tras un período de recuperación de 2 semanas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de LAZCLUZE, en combinación con amivantamab, se evaluó en MARIPOSA [NCT04487080], un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con control activo. Los pacientes elegibles debían tener un CPNM localmente avanzado o metastásico no tratado con deleciones del exón 19 o mutaciones del EGFR por sustitución del exón 21 L858R identificadas mediante pruebas locales, no susceptibles de tratamiento curativo. Los pacientes con metástasis intracraniales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:2:1) para recibir LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 429), osimertinib en monoterapia (N = 429) o LAZCLUZE en monoterapia (un régimen no aprobado para el CPNM) hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La evaluación de la eficacia para el tratamiento del CPNM metastásico no tratado se basó en la comparación entre:

- LAZCLUZE administrado en 240 mg por vía oral una vez al día en combinación con amivantamab administrado por vía intravenosa en dosis de 1050 mg (para pacientes <80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, y posteriormente cada 2 semanas a partir de la semana 5.
- Osimertinib administrado en una dosis de 80 mg por vía oral una vez al día.

La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción del exón 19 o mutación por sustitución del exón 21 L858R), raza asiática (sí o no) y antecedentes de metástasis cerebral (sí o no). Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 8 semanas durante 30 meses, y después cada 12 semanas hasta el progreso de la enfermedad.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente y ciega (BICR). Otras medidas de eficacia fueron la supervivencia global (OS), la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DOR).

Un total de 858 pacientes fueron aleatorizados entre los dos grupos del estudio, 429 al grupo de LAZCLUZE en combinación con amivantamab y 429 al grupo de osimertinib. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 25-88); el 61 % eran mujeres; el 58 % asiáticos y el 38 % blancos; el 1.6 % indios americanos o nativos de Alaska; el 0.8 % negros o afroamericanos; el 0.2 % nativos de Hawái u otras islas del Pacífico; el 0.6 % de raza desconocida o múltiple; y el 12 % hispanos o latinos. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % nunca había fumado; el 41 % tenía metástasis cerebrales previas; y el 89 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial. El 60 % de los pacientes tenía tumores con deleciones del exón 19 y el 40 % restante tenía mutaciones de sustitución del exón 21 L858R.

Entre los 858 pacientes con deleción del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R que fueron aleatorizados entre el grupo de amivantamab más LAZCLUZE frente al grupo de osimertinib, las muestras de tejido disponibles de 544 pacientes (63 %) tuvieron resultados evaluables cuando se analizaron retrospectivamente mediante la prueba de mutación de EGFR cobas v2. De los 544 pacientes con resultados evaluables, 527 (97 %) fueron positivos para la deleción del exón 19 del EGFR o las mutaciones de sustitución L858R, mientras que 17 (3 %) fueron negativos. Las muestras de plasma disponibles de los pacientes se analizaron retrospectivamente utilizando una prueba aprobada por la FDA para confirmar el estado del biomarcador.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la PFS mediante la evaluación de BICR para LAZCLUZE en combinación con amivantamab en comparación con osimertinib.

Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en MARIPOSA mediante evaluación de BICR

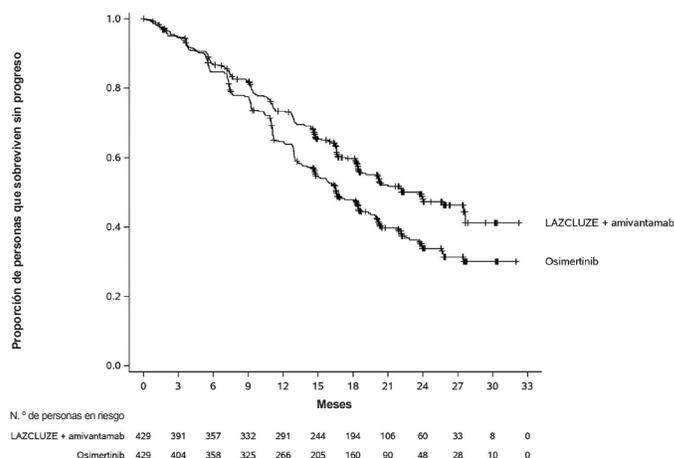
	LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Cantidad de eventos (%)	192 (45)	252 (59)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (IC del 95 %); Valor p ^{1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p = 0.0002	
Tasa de respuesta general (ORR)⁴		
ORR, % (IC del 95 %)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
Respuesta completa, %	5	3.5
Respuesta parcial, %	73	70
Duración de la respuesta (DOR)⁵		
Mediana (IC del 95 %), meses	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)

Tabla 5: Resultados de eficacia en MARIPOSA mediante evaluación de BICR (continuación)

	LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Pacientes con DOR ≥6 meses ⁶ , %	86	85
Pacientes con DOR ≥12 meses ⁶ , %	68	57

- IC = intervalo de confianza; NE = no se puede calcular
- ¹ Estratificado por tipo de mutación (deleción del exón 19 o exón 21 L858R), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no).
- ² Regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificada.
- ³ Prueba de rangos logarítmicos estratificada.
- ⁴ Respuestas confirmadas basadas en la población ITT.
- ⁵ En personas que respondieron confirmadas.
- ⁶ Basado en las tasas observadas.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la PFS en pacientes con CPNM no tratados previamente según la evaluación de BICR



Si bien los resultados de OS fueron inmaduros en el análisis actual, con un 55 % de muertes preespecificadas para el análisis final informadas, no se observó ninguna tendencia hacia un deterioro.

De todos los pacientes aleatorizados (n = 858), 367 (43 %) tenían lesiones intracraniales en los valores iniciales evaluadas mediante BICR utilizando RECIST modificados. Los resultados de los análisis preespecificados de ORR y DOR intracranial por BICR en el subconjunto de pacientes con lesiones intracraniales en los valores iniciales para el grupo de LAZCLUZE en combinación con amivantamab y el grupo de osimertinib se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Análisis exploratorio de ORR y DOR intracraniales mediante evaluación BICR en sujetos con lesiones intracraniales en los valores iniciales

	LAZCLUZE en combinación con amivantamab (N = 180)	Osimertinib (N = 187)
Evaluación de la respuesta del tumor intracranial		
ORR intracranial ¹ , % (IC del 95 %)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Respuesta completa, %	55	52
DOR intracranial²		
Cantidad de personas que respondieron	122	129
Pacientes con DOR ≥12 meses ³ , %	66	59
Pacientes con DOR ≥18 meses ³ , %	35	23

- IC = intervalo de confianza
- ¹ Respuestas confirmadas
- ² En personas que respondieron confirmadas
- ³ Basado en las tasas observadas

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de LAZCLUZE™ (lazertinib) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

Concentración del comprimido	Descripción	Configuración del paquete	Número NDC
80 mg	Comprimidos recubiertos de color amarillo, con forma ovalada, con "LZ" en una cara y "80" en el otro lado	Frasco de 60 unidades	NDC 57894-080-60
240 mg	Comprimidos recubiertos de color púrpura rojizo, con forma ovalada, con "LZ" en una cara y "240" en el otro lado	Frasco de 30 unidades	NDC 57894-240-30

Conservar a una temperatura de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Episodios de tromboembolia venosa

Advierta a los pacientes sobre los riesgos de tromboembolia venosa (TEV) grave y potencialmente mortal, como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Advierta a los pacientes que se recomienda usar anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. Advierta a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de tener signos y síntomas de tromboembolia venosa [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis Advierta a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de tener signos y síntomas respiratorios nuevos o que empeoran [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Reacciones adversas dermatológicas

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Recomiende a los pacientes que se apliquen crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol ni etanol) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Recomiende a los pacientes que limiten la exposición directa al

sol durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a este, que utilicen pantalla solar con protección UVA/UVB de amplio espectro y que lleven ropa protectora durante el tratamiento con LAZCLUZE. Considere medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Toxicidad ocular

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas oculares. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su oftalmólogo si tienen síntomas oculares. Recomiende la interrupción del uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Toxicidad embriofetal

Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto e indique que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis y que informen a su proveedor de atención médica ante la sospecha o confirmación de un embarazo [consulte Advertencias y precauciones (5.5), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la duración recomendada de la anticoncepción durante el tratamiento con amivantamab.

Indique a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Lactancia

Indique a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante 3 semanas después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]. Consulte la información de prescripción de amivantamab para obtener información sobre la lactancia durante el tratamiento con amivantamab.

Infertilidad

Advierta a los hombres y mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial de disminución de la fertilidad con LAZCLUZE [consulte Toxicología no clínica (13.1)].

Producto de Bélgica

Fabricado para:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes, visite: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson y sus filiales 2024

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
LAZCLUZE™ (laz-kluez)
(lazertinib)
comprimidos, para uso oral

¿Qué es LAZCLUZE?

LAZCLUZE en combinación con amivantamab es un medicamento recetado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que:

- se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o no puede extirparse mediante cirugía, y
- tiene cierto(s) gen(es) anómalo(s) del receptor del factor de crecimiento epidérmico “EGFR”.

El proveedor de atención médica le realizará una prueba para asegurarse de que LAZCLUZE es adecuado para usted. Se desconoce si LAZCLUZE es seguro y eficaz para niños.

Antes de tomar LAZCLUZE, informe a su proveedor de atención médica de todas sus enfermedades, incluso si:

- tiene antecedentes de problemas pulmonares o respiratorios;
- está embarazada o planea quedar embarazada. LAZCLUZE puede dañar al feto.

Mujeres con capacidad reproductiva:

- Su proveedor de atención médica debe realizarle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con LAZCLUZE.
- Deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la última dosis de LAZCLUZE.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con LAZCLUZE.

Hombres que tienen parejas mujeres con capacidad reproductiva:

- Deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la última dosis de LAZCLUZE.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si LAZCLUZE se traspasa a través de la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la última dosis de LAZCLUZE.

Comuníquese al proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales.

LAZCLUZE puede afectar la acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la acción de LAZCLUZE.

No debe iniciar o suspender ningún medicamento antes de hablar con el proveedor de atención médica que le recetó LAZCLUZE.

¿Cómo debo tomar LAZCLUZE?

- Tome LAZCLUZE exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- Tome LAZCLUZE 1 vez al día. El día que también se administre amivantamab, tome LAZCLUZE en cualquier momento antes de recibir la infusión de amivantamab.
- Puede tomar LAZCLUZE con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos de LAZCLUZE enteros. **No** mastique, triture ni divida los comprimidos.
- Si omite una dosis de LAZCLUZE y:
 - han pasado **menos de** 12 horas, tome la dosis omitida.
 - han pasado **más de** 12 horas, sáltese la dosis y tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- Si vomita una dosis de LAZCLUZE, no tome una dosis adicional. Tome la dosis siguiente a la hora programada.
- LAZCLUZE puede administrarse en combinación con otros medicamentos contra el cáncer. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, consulte a su proveedor de atención médica.

¿Qué debo evitar mientras esté tomando LAZCLUZE?

LAZCLUZE puede provocar reacciones cutáneas. Debe limitar su exposición al sol durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante los 2 meses posteriores a este. Lleve ropa protectora y utilice pantalla solar durante el tratamiento con LAZCLUZE.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LAZCLUZE?

LAZCLUZE puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **problemas de coágulos de sangre.** Los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolia pulmonar) son graves, pero frecuentes, y pueden provocar la muerte. Durante los cuatro primeros meses de tratamiento, su proveedor de atención médica le recetará medicamentos para prevenir la formación de coágulos. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si presenta cualquier signo o síntoma de coágulos de sangre, como inflamación, dolor o sensibilidad en la pierna, dolor repentino e inexplicable en el pecho o falta de aire.
- **problemas en los pulmones.** LAZCLUZE puede causar problemas en los pulmones que pueden conducir a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene síntomas pulmonares nuevos o que empeoran, como falta de aire, tos o fiebre.
- **problemas en la piel.** LAZCLUZE puede causar sarpullido grave que incluye enrojecimiento, protuberancias elevadas similares al acné, picor y sequedad de la piel. Puede utilizar crema hidratante sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol ni etanol) para reducir el riesgo de problemas en la piel. Debe limitar su exposición al sol durante el tratamiento con LAZCLUZE y durante los 2 meses posteriores a este. Lleve ropa protectora y utilice pantalla solar. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene alguna reacción en la piel. Su proveedor de atención médica puede recomendarle que empiece a tomar un medicamento para prevenir los problemas en la piel, puede tratarle con uno o varios medicamentos o remitirlo a un especialista de la piel (dermatólogo) si tiene reacciones en la piel durante el tratamiento con LAZCLUZE. **Consulte “¿Qué debo evitar mientras esté tomando LAZCLUZE?”.**
- **problemas oculares.** LAZCLUZE puede causar problemas oculares como la inflamación de la córnea (parte anterior del ojo). Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene síntomas como enrojecimiento de los ojos, dolor ocular, problemas de visión nuevos o que empeoran y sensibilidad a la luz.

Su proveedor de atención médica puede remitirlo a un especialista en ojos (oftalmólogo) si tiene problemas oculares durante el tratamiento con LAZCLUZE. No debe utilizar lentes de contacto hasta que un proveedor de atención médica compruebe sus síntomas oculares.

Los efectos secundarios más frecuentes de LAZCLUZE en combinación con amivantamab incluyen:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- reacción relacionada con la infusión (amivantamab)
- dolor muscular y articular
- llagas en la boca
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o de todo el cuerpo
- sensación inusual en la piel (como cosquilleo o sensación de hormigueo)
- sensación de cansancio
- diarrea
- estreñimiento
- COVID-19
- hemorragia
- falta de apetito
- picazón en la piel
- náuseas
- cambios en determinados análisis de sangre

LAZCLUZE puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, lo que puede afectar su capacidad de tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si este es un tema que le preocupa.

Su proveedor de atención médica puede interrumpir temporalmente, disminuir su dosis o interrumpir completamente su tratamiento con LAZCLUZE si tiene efectos secundarios graves.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LAZCLUZE.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar LAZCLUZE?

- Almacene LAZCLUZE a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).

Mantenga LAZCLUZE y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LAZCLUZE.

En ocasiones los medicamentos se recetan para otras finalidades que no se mencionan en el folleto de Información para el paciente. No utilice LAZCLUZE para una afección para la que no fue recetado. No le provea el medicamento LAZCLUZE a otras personas, incluso si estas personas presentan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre LAZCLUZE redactada especialmente para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de LAZCLUZE?

Componente activo: mesilato de lazertinib

Componentes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina y sílice coloidal hidrofóbica. El recubrimiento del comprimido consiste en monocalpilocaprato de glicerol tipo I, óxido de hierro negro (en comprimidos de 240 mg de potencia), óxido de hierro rojo (en comprimidos de 240 mg de potencia), óxido de hierro amarillo (en comprimidos de 80 mg de potencia), macrogol (PEG) copolímero con injerto de alcohol polivinílico, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

Producto de Bélgica

Fabricado para: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes, visite: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson y sus filiales 2024

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite el sitio web www.lazcluze.com

La información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 08/2024

cp-477347v1