

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LYNPARZA™ 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Olaparib 150 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "OP150" baskısı bulunan, diğer yüzü düz, yeşil ila yeşil/gri renkli, oval, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LYNPARZA, daha önce platin içeren kemoterapi sonrası relaps gelişen platin duyarlı (Platin duyarlılığı son tedavi dozundan en az 6 ay ve üzerinde relaps gelişen hastalardır.) BRCA mutasyonu (BRCA1/2 mutasyonu, akreditasyon almış bir laboratuvarda çalışılmış olmalıdır.) pozitif olan yüksek dereceli over epitelyal tümör, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastaların platin içeren ikinci basamak tedavisi sonrası idame tedavisi için monoterapi olarak progresyona kadar kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

LYNPARZA ile tedavi, anti-kanser tıbbi ürünlerinin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LYNPARZA, 100 mg ve 150 mg'lık tabletler halinde mevcuttur.

LYNPARZA'nın önerilen dozu, 600 mg'lık toplam günlük doza karşılık gelecek şekilde günde iki kez alınan 300 mg'dır (iki adet 150 mg tablet). 100 mg tablet, dozun azaltılması için kullanılmalıdır.

Hastalar, LYNPARZA ile tedaviye, platin içeren rejimlerinin son dozunu aldıktan en geç 8 hafta sonra başlamalıdır.

LYNPARZA ile tedaviye altta yatan hastalığın progresyonuna kadar devam edilmesi önerilir. Sonradan ortaya çıkan nüks durumunda LYNPARZA ile yeniden tedaviye başlanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Dozun unutulması

Eğer hastalar bir LYNPARZA dozunu almayı unutulursa, bir sonraki normal dozu planlı saatinde almalıdır.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Bulantı, kusma, diyare ve anemi gibi advers reaksiyonların yönetimi için tedaviye ara verilebilir ve dozun azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Önerilen doz azaltımı günde iki kez 250 mg'dır (bir adet 150 mg tablet ve bir adet 100 mg tablet; 500 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer).

Eğer dozun daha fazla azaltılması gerekirse, günde iki kez 200 mg'a (iki adet 100 mg tablet; 400 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir.

CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama için doz ayarlamaları

LYNPARZA'nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir ve alternatif ilaçlar düşünülmelidir. Eğer güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanılması gerekiyorsa, LYNPARZA dozunun günde iki kez 100 mg'a (bir adet 100 mg tablet; 200 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir. Eğer orta derece güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanılması gerekiyorsa, LYNPARZA dozunun günde iki kez 150 mg'a (bir adet 150 mg tablet; 300 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

LYNPARZA oral kullanım içindir.

LYNPARZA tabletler bütün halde yutulmalı ve çiğnenmemeli, ezilmemeli, çözülmemeli ve bölünmemelidir. LYNPARZA tabletler aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 31 ila 50 mL/dk) olan hastalarda LYNPARZA'nın önerilen dozu günde iki kez 200 mg'dır (iki adet 100 mg tablet; 400 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) (bkz. Bölüm 5.2).

LYNPARZA, hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 51 ila 80 mL/dk) olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir.

LYNPARZA'nın ağır derecede böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığı (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dk) olan hastalarda kullanımı, bu hastalardaki güvenilirlik ve etkililik çalışılmamış olduğundan önerilmemektedir. LYNPARZA ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ancak beklenen yarar, muhtemel risklere ağır bastığı takdirde kullanılabilir ve hasta böbrek fonksiyonları ve advers olaylar açısından dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

LYNPARZA, hafif derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A Sınıfı) olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2). LYNPARZA'nın orta veya ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması, bu hastalardaki güvenilirliği ve etkililiği çalışılmamış olduğundan önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

LYNPARZA'nın çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar için başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama gerekmemektedir. 75 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı klinik deneyim mevcuttur.

Diğer:Beyaz ırka mensup olmayan hastalar:

Beyaz ırka mensup olmayan hastalarda sınırlı klinik veri mevcuttur. Bununla birlikte etnik kökene dayalı herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Performans durumu ≥ 2 ila 4 olan hastalar:

Performans durumu ≥ 2 ila 4 olan hastalarda çok sınırlı klinik veri mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Olaparibe veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta ya da,
- Tedavi sırasında ve son doz alındıktan sonra 1 ay boyunca emzirmede (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleriHematolojik toksisite

LYNPARZA ile tedavi edilen hastalarda, genellikle hafif veya orta şiddetli (CTCAE derece 1 veya 2) anemi, nötropeni, trombositopeni ve lenfopeninin klinik tanılarını ve/veya laboratuvar bulgularını içeren hematolojik toksisite bildirilmiştir. Önceki anti-kanser tedavisinin neden olduğu hematolojik toksisiteleri düzeline kadar (hemogloblin, trombosit ve nötrofil düzeyleri \leq CTCAE derece 1 olmalıdır) hastaların LYNPARZA ile tedaviye başlamamaları gerekir. Tedavi sırasında herhangi bir parametredeki klinik olarak anlamlı değişikliklerin izlenebilmesi için tedavi öncesi (başlangıç) tam kan sayımı, bunu takiben tedavinin ilk 12 ayı süresince aylık takip ve ardından periyodik takip önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Eğer hasta ağır hematolojik toksisite veya kan transfüzyonu bağımlılığı geliştirirse, LYNPARZA ile tedaviye ara verilmeli ve uygun hematolojik testler başlatılmalıdır. Eğer LYNPARZA uygulamasına ara verildikten 4 hafta sonra kan parametreleri halen klinik olarak anormal seyrediyorsa, kemik iliği analizi ve/veya kan sitogenetik analizi önerilir.

Miyelodisplastik Sendrom/Akut Miyeloid Lösemi (MDS/AML)

Uzun süreli sağkalım takibi dahil klinik çalışmalarda LYNPARZA monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda MDS/AML insidansı $<1.5\%$ 'tir ve olayların çoğu ölüm ile sonuçlanmıştır. Platin ilaçları ile önceden kemoterapi görmüş olan bu hastaların tamamında, MDS/AML gelişimi için muhtemel katkı faktörleri mevcuttur. Birçok hasta aynı zamanda DNA'ya hasar veren diğer tedavileri de almıştır. Bildirimlerin çoğunluğu germline *BRCA* (*gBRCA*) mutasyon taşıyıcılarında olmuştur ve hastaların bazılarında önceki kanser öyküsü veya kemik iliği displazisi öyküsü olduğu görülmüştür. LYNPARZA tedavisi sırasında MDS ve/veya AML doğrulandığı takdirde LYNPARZA tedavisinin kesilmesi ve hastanın uygun şekilde tedavi edilmesi önerilir.

Pnömoni

Klinik çalışmalarda LYNPARZA monoterapisi ile tedavi edilen hastaların $\leq 1.0\%$’ında pnömoni bildirilmiştir. Pnömoni bildirimlerinde tutarlı bir patern yoktur ve bir dizi yatkınlık oluşturuıcı faktör (akciğer kanseri ve/veya akciğerlere metastazlar, altta yatan pulmoner hastalık, sigara öyküsü ve/veya önceden kemoterapi ve radyoterapi almış olmak) değerlendirmeyi güçleştirmiştir. LYNPARZA klinik çalışmalarda diğer tedaviler ile kombinasyon halinde kullanıldığında, ölümcül sonuçları olan olaylar görülmüştür. Hastalarda dispne, öksürük ve ateş gibi yeni veya kötüleşen respiratuvar semptomlar gelişirse ya da anormal göğüs radyolojik bulgusu gözlenirse, LYNPARZA tedavisine ara verilmeli ve derhal inceleme başlatılmalıdır. Eğer pnömoni doğrulanırsa, LYNPARZA tedavisi kesilmeli ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Embriyofetal toksisite

Etki mekanizmasına (PARP inhibisyonu) dayanılarak, LYNPARZA, gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Sıçanlar üzerinde yürütölen klinik dışı çalışmalarda olaparibin embriyofetal sağkalım üzerinde advers etkiler gösterdiğini ve günde iki kez 300 mg olarak önerilen insan dozunda beklenenlerin altındaki maruziyetlerde majör fetal malformasyonları tetiklediğini göstermiştir.

Gebelik/Kontrasepsiyon

LYNPARZA gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup tedavi süresince ve LYNPARZA’nın son dozunu aldıktan sonra bir ay süreyle güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Etkileşimler

LYNPARZA’nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Eğer güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı uygulanması gerekiyorsa, LYNPARZA dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.5).

LYNPARZA’nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A indükleyicileri ile eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir. Eğer halihazırda LYNPARZA almakta olan bir hastanın, güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A indükleyicisi ile tedavi edilmesi gerekiyorsa, hekim, LYNPARZA’nın etkisinin önemli ölçüde azalacağını bilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

DNA’ya zarar veren ilaçlar da dahil olmak üzere diğer anti-kanser ilaçları ile kombinasyon halinde olaparibin incelendiği klinik çalışmalarda, miyelosupresif toksisitenin arttığına ve süresinin uzadığına işaret etmektedir. Önerilen LYNPARZA monoterapi dozu, miyelosupresif anti-kanser tıbbi ürünleri ile kombinasyon için uygun değildir.

Olaparibin aşılarda veya immunosupresan ilaçlarla kombinasyonu çalışılmamıştır. Bu nedenle, eğer bu ilaçlar LYNPARZA ile eşzamanlı kullanılıyorsa, dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.

Farmakokinetik etkileşimler

Diğer ilaçların olaparib üzerindeki etkisi

CYP3A4/5’ler, ağırlıklı olarak olaparibin metabolik klerensinden sorumlu olan izoenzimlerdir.

Bilinen bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazolün etkisini değerlendirmek için yürütülen bir klinik çalışmada, olaparib ile eşzamanlı uygulama durumunda ortalama olaparib C_{maks} değerinin %42 (%90 GA: %33-52) ve ortalama EAA değerinin %170 (%90 GA: %144-197) arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu enzimin bilinen güçlü (örn., itrakonazol, telitromisin, klaritromisin, kobiskistat, boseprevir, telaprevir veya ritonavir ile güçlendirilen proteaz inhibitörleri) veya orta derecede güçlü (örn., eritromisin, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibitörlerinin LYNPARZA ile kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer LYNPARZA'nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılması gerekiyorsa, LYNPARZA dozu azaltılmalıdır. LYNPARZA güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanılacaksa, LYNPARZA dozunun günde iki kez 100 mg'a (200 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) veya orta derecede güçlü bir CYP3A inhibitörü ile kullanılacaksa günde iki kez 150 mg'a (300 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Ayrıca, LYNPARZA tedavisi sırasında, bir CYP3A inhibitörü olduğundan greylift suyunun tüketilmemesi önerilir.

Bilinen bir CYP3A indükleyicisi olan rifampisin'in etkisini değerlendirmek için yürütülen bir klinik çalışmada, olaparib ile eşzamanlı uygulama durumunda ortalama olaparib C_{maks} değerinin %71 (%90 GA: %76-67) ve ortalama EAA değerinin %87 (%90 GA: %89-84) azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu enzimin bilinen güçlü indükleyicilerinin (örn., fenitoin, rifampisin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital ve sarı kantaron) LYNPARZA ile kullanılması önerilmemektedir; çünkü LYNPARZA'nın etkililiğinin önemli ölçüde azalma ihtimali bulunmaktadır. Orta ila güçlü indükleyicilerin (örn., efavirenz, rifabutin) olaparib maruziyeti üzerindeki etkilerinin boyutu belirlenmemiştir, dolayısıyla LYNPARZA'nın bu ilaçlarla birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Olaparib'in diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Olaparib *in vitro* olarak CYP3A4'ü inhibe eder ve *in vivo* olarak hafif CYP3A inhibitörü olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, duyarlı CYP3A substratları veya dar terapötik indekse sahip substratlar (örn., simvastatin, sisaprid, siklosporin, ergot alkaloidleri, fentanil, pimozid, sirolimus, takrolimus ve ketiapin) LYNPARZA ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Dar terapötik indekse sahip CYP3A substratları ile eşzamanlı olarak LYNPARZA kullanan hastaların uygun klinik izlemi önerilmektedir.

CYP1A2, 2B6 ve 3A4'ün indüklenmesi *in vitro* olarak gösterilmiştir, klinik olarak anlamlı boyutta indüklenmesi en muhtemel olan CYP2B6'dır. Olaparib'in CYP2C9, CYP2C19 ve P-gp'yi indüklemeye potansiyeli de göz ardı edilemez. Bu nedenle, birlikte uygulandığında olaparib, bu metabolik enzimlerin substratlarına maruziyeti ve taşıyıcı proteinleri azaltabilir. Bazı hormonal kontraseptiflerin etkililiği, olaparib ile birlikte uygulandığında azalabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

In vitro olarak, olaparib, eflüks taşıyıcısı P-gp'yi ($IC_{50} = 76\mu M$) inhibe eder, bu nedenle, olaparib'in P-gp substratları (örn., Simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin ve kolşisin) ile klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olabileceği göz ardı edilemez. Eş zamanlı olarak bu tip tıbbi ürünleri alan hastalar için uygun klinik izlem önerilmektedir.

In vitro olarak, olaparib'in BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 ve MATE2K'nin bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Olaparib'in BCRP (örn. Metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (örn. Bosentan, glibenklamid, repaglinid, statinler ve valsartan), OCT1 (örn. Metformin), OCT2 (örn. Serum kreatinin), OAT3 (örneğin furosemid ve metotreksat), MATE1 (örneğin metformin) ve MATE2K (örn. metformin) substratlarına maruziyeti arttırabileceği göz

ardı edilemez. Olaparib, özellikle bir statin ile kombinasyon halinde verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Anastrozol, letrozol ve tamoksifen ile kombinasyon

Olaparib ile anastrozol, letrozol veya tamoksifen kombinasyonunu değerlendirmek için klinik bir çalışma yapılmıştır. Anastrozol veya letrozol ile anlamlı etkileşim gözlenmezken, tamoksifen olaparib'e maruziyeti % 27 oranında azaltmıştır. Bu etkinin klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Olaparib, tamoksifenin farmakokinetiğini etkilemez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, LYNPARZA tedavisi gördükleri süre boyunca gebe kalmamaları ve tedaviye başladıklarında gebe olmamaları gerekir. Menopoz öncesi dönemdeki tüm kadınlara tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi sırasında ve LYNPARZA'nın son dozunu aldıktan sonra bir ay süreyle güvenilir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Olaparib'in enzim indüksiyonu yoluyla CYP2C9 substratlarına maruziyeti azaltabileceği göz ardı edilemeyeceğinden, olaparib ile birlikte uygulandığında bazı hormonal kontraseptiflerin etkililiği azalabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında ek bir hormonal olmayan kontraseptif yöntem kullanımı ve düzenli gebelik testleri yapılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Olaparibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hayvanlar ile gerçekleştirilen çalışmalarda, sıçanlar üzerinde, insanlarda kullanılan terapötik dozlardan daha düşük maternal sistemik maruziyetlerde, ciddi teratojenik etkiler ve embriyofetal sağkalım üzerindeki etkileri içeren üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Olaparibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır; ancak olaparibin etki mekanizmasına dayanılarak, LYNPARZA gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup tedavi süresince ve LYNPARZA'nın son dozunu aldıktan sonra bir ay süreyle güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır (Doğum kontrolü ve gebelik testi hakkında daha fazla bilgi için yukarıdaki "Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)" bölümüne bakınız).

Laktasyon dönemi

Olaparibin süt ile atıldığına ilişkin hayvan çalışması bulunmamaktadır. Olaparibin veya metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ürünün farmakolojik özelliği göz önünde bulundurulduğunda, emzirme süresince ve son doz alındıktan sonra bir ay boyunca LYNPARZA kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda konsepsiyon üzerinde bir etki gözlenmemiştir; ancak embriyofetal sağkalım üzerinde advers etkiler söz konusudur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LYNPARZA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede bir etkisi bulunmaktadır. LYNPARZA ile tedavi sırasında asteni, yorgunluk ve sersemlik hali bildirilmiştir. Bu semptomları yaşayan hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

LYNPARZA monoterapisi genellikle hafif veya orta derece şiddetli olan (CTCAE 1 veya 2) ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmeyen advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Tüm klinik çalışmalarda LYNPARZA monoterapisi ($\geq 10\%$) alan hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, diyare, dispepsi, yorgunluk, baş ağrısı, disguzi, iştah azalması, sersemlik ve anemidir.

Advers reaksiyonların listesi

Güvenlilik profili, klinik çalışmalarda terapötik endikasyonda önerilen dozda LYNPARZA monoterapisi ile tedavi edilen 1248 hastaya ait veri havuzuna dayanmaktadır.

Hasta maruziyetinin bilindiği LYNPARZA monoterapisi alan hastaların incelendiği klinik çalışmalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) ve ardından MedDRA tercih edilen terime göre listelenmektedir. Her bir SOC içinde terimler azalan sıklığa ve sonrasında azalan ciddiyet derecesine göre düzenlenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

LYNPARZA için bildirilen advers reaksiyonların listesi

Tüm CTCAE derecelerinin sıklığına göre

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi^a

Yaygın: Nötropeni^a, trombositopeni^a, lökopeni^a

Yaygın olmayan: Lenfopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Döküntü^a

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık^a, dermatit^a

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik, baş ağrısı, disguzi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Öksürük^a

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma, diyare, bulantı, dispepsi

Yaygın: Stomatit, üst abdominal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk (asteni dahil)

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış

Yaygın olmayan: Ortalama korpüsküler hacim yükselmesi^b

CTCAE derece 3 ve üzeri sıklığına göre

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi^a

Yaygın: Nötropeni^a, trombositopeni^a, lökopeni^a

Yaygın olmayan: Lenfopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Öksürük^a

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, diyare, bulantı

Yaygın olmayan: Stomatit, üst abdominal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk (asteni dahil)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinde artış

^a Anemi, anemi için tercih edilen terimleri (PT) içerir; hemoglobinde azalma, alyuvar sayısında azalma, eritropeni ve hematokrit azalması; Nötropeni, nötropeni, granülositopeni, granülosit sayısında azalma ve nötrofil sayısında azalma, febril nötropeni, nötropenik enfeksiyon ve nötropenik sepsis PT'lerini içerir; Trombositopeni, trombositopenininin PT'lerini, trombosit sayısında azalma, trombosit üretiminde azalma ve platelet azalması; Lökopeni, lökopeni ve beyaz kan hücresi sayısında azalma PT'lerini içerir; Öksürük, öksürük ve balgamlı öksürük PT'lerini içerir; Döküntü, döküntü, eritematöz döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, ekfoliyatif döküntü ve yaygın eritem PT'lerini içerir; Aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık ve ilaca karşı aşırı duyarlılık PT'lerini içerir; Dermatit, dermatit, alerjik dermatit ve ekfoliyatif dermatit PT'leri içerir.

^b Başlangıçtan, bildirilen advers reaksiyonların değil başlangıçtan normal üst sınırın üstüne (ULN) kadar, ortalama eritrosit hacminde artışlara ait laboratuvar bulgularının insidansını temsil eder.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Hematolojik toksisite

Anemi ve diğer hematolojik toksisiteler genellikle düşük dereceli (CTCAE derece 1 veya 2) idi, ancak CTCAE derece 3 ve daha yüksek derecede olaylar bildirilmiştir. Anemi, klinik çalışmalarda en sık bildirilen CTCAE derece ≥ 3 advers reaksiyon olmuştur. Aneminin ilk başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 4 hafta idi (CTCAE derece ≥ 3 olaylar için yaklaşık 7 hafta). Anemi, doz kesintileri ve dozun azaltımı ile (bölüm 4.2'ye bakınız) ve uygun olduğu durumlarda kan transfüzyonu ile kontrol altına alınmıştır. SOLO2 çalışmasında anemi advers olay insidansı % 43.6 (CTCAE derece ≥ 3 % 19.5) idi ve doz kesintileri insidansı, anemi nedeniyle doz azaltımı ve tedaviyi bırakma, sırasıyla % 16.9, % 8.2 ve % 3.1 idi; Olaparib ile tedavi edilen hastaların % 17,9' unda bir veya daha fazla kan transfüzyonuna ihtiyaç vardı. Olaparib ve hemoglobin düşüşleri arasında bir maruziyet-yanıt ilişkisi gösterilmiştir. LYNPARZA ile yapılan klinik çalışmalarda, hemoglobinde başlangıca göre CTCAE derece ≥ 2 kaymaların (azalmalar) insidansı % 20, mutlak nötrofillerde bu oran % 15, trombositlerde % 5, lenfositlerde % 30 ve lökositlerde % 20 (hepsi yaklaşık %) idi.

Ortalama korpusküler hacimde, başlangıçtaki düşük veya normal değerden ULN'nin üzerine yükselmelerin insidansı yaklaşık %55'tir. Tedavi kesildikten sonra düzeylerin normale döndüğü ve herhangi bir klinik sonucu olmadığı görülmüştür.

Tedavi sırasında herhangi bir parametrede dozlara ara verilmesini veya dozun azaltılmasını ve/veya ek tedaviyi gerektirebilecek klinik olarak anlamlı değişikliklerin izlenebilmesi için tedavi öncesi (başlangıç) tam kan sayımı, bunu takiben tedavinin ilk 12 ayı süresince aylık takip ve ardından periyodik takip önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Diğer laboratuvar bulguları

LYNPARZA ile yürütülen klinik çalışmalarda, kan kreatinin değerlerinde başlangıca göre CTCAE derece ≥ 2 kaymaların (yükselme) insidansı yaklaşık %15'tir. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın verileri, başlangıca kıyasla %23'e varan ve zaman içinde tutarlı kalan, tedavi kesildikten sonra başlangıç değerine dönen ve belirgin sekel ile sonuçlanmayan medyan bir artış göstermiştir. Hastaların %90'unda kreatinin değerleri başlangıçta CTCAE derece 0 ve %10'unda başlangıçta CTCAE derece 1'dir.

Bulantı ve kusma

Bulantı genellikle çok erken dönemde bildirilmiş olup, ilk başlama zamanı hastaların çoğunluğunda LYNPARZA tedavisinin ilk bir ayı içerisindeydi. Kusma da erken dönemde bildirilmiş olup, ilk başlama zamanı hastaların çoğunluğunda LYNPARZA tedavisinin ilk iki ayı içerisindeydi. Gerek bulantı gerekse kusmanın hastaların çoğunluğunda aralıklı olduğu ve dozlara ara verme, dozun azaltılması ve/veya antiemetik tedavi ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir. Antiemetik profilaksi gerekmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda (≥ 75 yaş) sınırlı klinik veri mevcuttur.

Diğer:

Beyaz ırka mensup olmayan hastalar:

Beyaz ırka mensup olmayan hastalarda sınırlı klinik veri mevcuttur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

LYNPARZA ile doz aşımının semptomları belirlenmemiştir. İki gün boyunca günde 900 mg olaparib tablet günlük doz alan az sayıda hastada beklenmedik advers reaksiyon görülmemiştir. Doz aşımı belirtileri saptanmamıştır ve LYNPARZA doz aşımı durumunda özel bir tedavi yoktur. Doz aşımı söz konusu olduğunda, hekimler genel destekleyici önlemleri takip etmeli ve hastayı semptomatik tedavi etmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ilaçlar
ATC kodu: L01XX46

Etki mekanizması ve Farmakodinamik etkiler:

Olaparib, insan poli (ADP-riboz) polimeraz enzimlerinin (PARP-1, PARP-2 ve PARP-3) potent bir inhibitördür ve ister tek başına tedavi olarak ister mevcut kemoterapiler ile kombinasyon halinde *in vitro* koşullarda seçili tümör hücre dizilerinin büyümesini ve *in vivo* ortamda tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.

PARP, DNA tek sarmal kırılmalarının etkin onarımı için gereklidir ve PARP kaynaklı onarımın önemli bir özelliği için kromatin modifikasyonu sonrasında PARP'nin kendi kendini modifiye etmesi ve DNA'dan ayrılarak baz eksizyon tamiri (BER) enzimlerinin erişimini kolaylaştırması gerekir. Olaparib, DNA bağlantılı PARP'ın aktif bölgesine bağlandığında PARP'ın ayrılmasını önler ve DNA'ya hapsederek onarımı bloke eder. Replikasyon çatalı, PARP-DNA eklentileri ile karşılaştığında DNA çift sarmal kırılmaları (DSB'ler) oluşumuna da yol açar. Normal hücrelerde homolog rekombinasyon onarım (HRR) yolağı, bu DNA çift sarmal kırılmalarını onarmada etkilidir. BRCA1 veya 2 gibi HRR fonksiyonel bileşenleri olmayan kanserlerde DNA DSB'ler doğru veya etkili şekilde tamir edilemez. Bunun yerine genomik instabilitede artışa yol açan klasik homolog olmayan uç birleşmesi (NHEJ) mekanizması gibi, alternatif ve hataya eğilimli mekanizmalar aktive edilir. Birkaç replikasyon turunun ardından genomik instabilite desteklenebilir olmayan düzeylere ulaşabilir ve kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla halihazırda daha yüksek bir DNA hasarı yüküne sahip olduğundan, bu durum kanser hücresinin ölümü ile sonuçlanabilir. Neden olan bozukluk ve etkinlik tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarının yokluğunda HRR mekanizması başka mekanizmalar tarafından bozulabilir. Tam fonksiyonel HRR mekanizmasının mevcut olmayışı yumurtalık kanserlerinde ve diğer kanserlerde platin duyarlılığının kilit roldeki belirleyicilerinden biridir.

BRCA1/2-eksikliği bulunan *in vivo* modellerde platin tedavisinden sonra verilen olaparib, tek başına platin tedavisine kıyasla tümör progresyonunda bir gecikme ve genel sağkalımda bir artış ortaya çıkarmıştır ve bunlar olaparib idame tedavisi periyodu ile korelasyon göstermiştir.

BRCA1/2 mutasyonunun tespiti

BRCA1/2 mutasyonu durumu tespiti, deneyimli bir laboratuvar tarafından valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

Meme kanserine duyarlılık genleri 1/2'deki (BRCA1/2) mutasyonlar açısından test uygulanan hastalara yönelik genetik danışmanlık yerel düzenlemelere uygun şekilde verilmelidir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

SOLO2 çalışması (D0816C00002)

Olaparibin idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği germline BRCA1/2-mutasyonlu, platine duyarlı, relaps yapmış (PSR) yumurtalık, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastalarla gerçekleştirilen bir Faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada progresyona kadar alınan LYNPARZA (günde iki defa 300 mg [2 x 150 mg tablet]) idame tedavisinin etkililiği platin içeren kemoterapinin tamamlanmasının ardından yanıt (CR [tam yanıt] veya PR [kısmi yanıt]) sergilemekte olan 295 yüksek evre seröz veya endometrioid PSR yumurtalık kanseri hastasında plasebo tedavisiyle karşılaştırılmıştır (2/1 randomizasyon: 196 olaparib ve 99 plasebo).

İki veya daha fazla platin içeren rejim uygulanan ve hastalıkları sondan önceki platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından > 6 ay sonra nükseden hastalar kaydedilmiştir. Hastaların daha önce olaparib veya başka bir PARP inhibitörü tedavisi almış olmasına izin verilmemiştir. Hastaların, randomizasyondan hemen önceki rejimde olmamak koşuluyla, daha önce bevasizumab almış olmasına izin verilmiştir.

Tüm hastalarda başlangıçta germline BRCA1/2 mutasyonu (gBRCA1/2m) kanıtı tespit edilmiştir. Hastalarda görülen BRCA1/2 mutasyonları kandan germline mutasyonu, ya lokal bir test ya da Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® testi yoluyla yahut da tümör dokusundan lokal bir test kullanılarak saptanmıştır. Randomize edilen hastaların %4,7'sinde (14/295) BRCA1/2 genlerinde büyük rearanjmanlar tespit edilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri olaparib ve plasebo kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 56 olduğu belirlenmiştir. Yumurtalık kanserinin, hastaların > %80'inde primer tümör olduğu görülmüştür. En yaygın histolojik tipin seröz (> %90) olduğu görülmüştür, hastaların %6'sında endometrioid histoloji bildirilmiştir. Olaparib kolunda hastaların %55'inin daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir ve hastaların %45'i daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi görmüştür. Plasebo kolunda hastaların %61'inin daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü, %39'unun ise daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir. Çoğu hastanın ECOG performans durumu 0 olarak belirlenmiştir (%81). Platin uygulanmayandönem, hastaların %60'ında > 12 ay, %40'ında ise > 6 - 12 ay olmuştur. Önceki platin kemoterapisine yanıt hastaların %47'sinde tam, %53'ünde ise kısmi yanıt olmuştur. Olaparib ve plasebo kollarında hastaların sırasıyla %17'si ve %20'si daha önce bevasizumab almıştır.

Primer sonlanım noktası Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirilmesiyle belirlenen progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Sekonder etkililik sonlanma noktaları, randomizasyondan ikinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre (PFS2); OS (genel sağkalım), randomizasyondan tedavinin kesilmesine ölüme kadar geçen süre (TDT), randomizasyondan takip eden ilk anti-kanser tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre (TFST), randomizasyondan ikinci anti-kanser tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre (TSST) ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini (HRQoL) içermiştir.

Çalışma primer amacına ulaşmıştır ve araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'de 0,30'luk tehlike oranıyla (HR) plaseboya kıyasla olaparib lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme ortaya koymuştur (%95 CI 0,22 - 0,41; $p < 0,0001$; olaparible medyan 19,1 aya karşılık plaseboyla medyan 5,5 ay). Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS, körleştirilmiş bir bağımsız merkezi radyolojik inceleme ile desteklenmiştir (HR 0,25; %95 CI 0,18 - 0,35; $p < 0,0001$; olaparib için medyan 30,2 ay, plasebo için medyan 5,5 ay). Olaparib tedavisi uygulanan hastaların %43'ü 2. yılda progresyon sergilememeye devam etmiştir, plasebo alan hastalarda ise bu oran yalnızca %15'te kalmıştır.

SOLO2'de *gBRCA1/2m* PSR yumurtalık kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 1 ve Şekil 1'de verilmiştir.

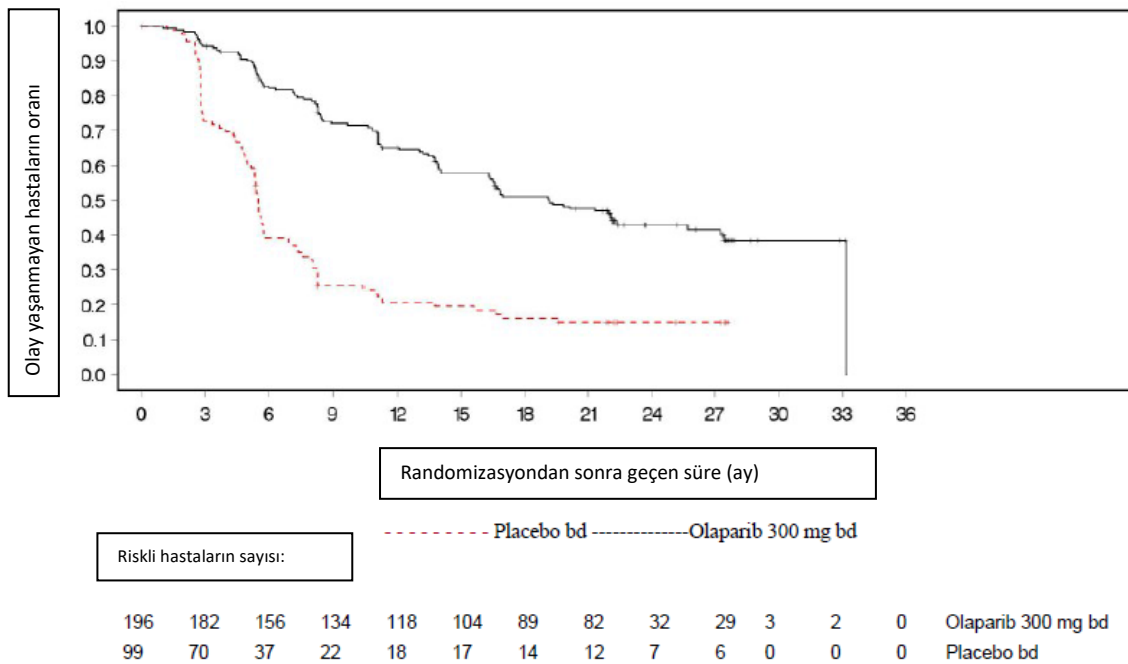
Tablo 1: SOLO2'de *gBRCA1/2m* PSR yumurtalık kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun özeti

	Günde iki defa olaparib 300 mg tablet	Plasebo
PFS (%63 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	19,1 (16,3 - 25,7)	5,5 (5,2 - 5,8)
HR (%95 CI) ^a	0,30 (0,22 - 0,41)	
P değeri (2 yanlı)	$P < 0,0001$	

^a HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz önceki platin kemoterapisine verilen yanıt (CR veya PR) ve penultimate platin bazlı kemoterapisinde hastalık progresyonuna kadar geçen süreye ($> 6 - 12$ ay ve > 12 ay) göre basamaklandırılmış bir log-sıra test kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^{bd} Günde iki kez; PFS progresyonsuz sağkalım; CI güven aralığı;

Şekil 1: SOLO2: *gBRCA1/2m* PSR yumurtalık kanseri hastalarında Kaplan-Meier PFS grafiği (%63 olgunluk - araştırmacı değerlendirmesi)



bd Twice daily; PFS Progression free survival

Sekonder sonlanma noktaları olan TFST ve PFS2, plaseboya kıyasla olaparib için kalıcı ve istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sergilemiştir (Tablo 2).

Tablo 2: SOLO2’de gBRCA1/2m PSR yumurtalık kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları açısından elde edilen sonucun özeti

	Günde iki defa olaparib 300 mg tablet	Plasebo
TFST (%58 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3 – 8,3)
HR (%95 CI) a	0,28 (0,21 – 0,38)	
P değeri* (2 yanlı)	P < 0,0001	
PFS2 (%40 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (%95 CI) a	0,50 (0,34 – 0,72)	
P değeri* (2 yanlı)	P < 0,0002	

* multiplisite açısından kontrol edilmemiştir

^aHR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz önceki platin kemoterapisine verilen yanıt (CR veya PR) ve penultimate platin bazlı kemoterapisinde hastalık progresyonuna kadar geçen süreye (> 6 - 12 ay ve > 12 ay) göre basamaklandırılmış bir log-sıra test kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^{bd} Günde iki kez; NR erişilmemiştir; CI güven aralığı; PFS2 randomizasyondan ikinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre; TFST randomizasyondan takip eden ilk anti-kanser tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre.

Çalışmaya ölçümlenebilir hastalıkla (başlangıçta hedef lezyonlar) giren hastalar arasında LYNPARZA kolunda %41’lik bir objektif yanıt oranına erişilmiştir, plaseboyla ise bu oran %17 olmuştur. Çalışmaya hastalık kanıtıyla (başlangıçta hedef veya hedef dışı lezyonlar) giren ve LYNPARZA tedavisi alan hastaların %15,0’ı tam yanıt elde etmiştir, plasebo alan hastalarda ise bu oran %9,1 olmuştur.

PFS analizi sırasında medyan tedavi süresi olaparib için 19,4 ay, plasebo içinse 5,6 ay olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğu günde iki defa 300 mg şeklindeki başlangıç dozunda kalmıştır. Advers olay nedeniyle doz duraklatma, azaltma, kesme insidansı sırasıyla %45,1, %25,1 ve %10,8 olmuştur. Doz duraklatma en sık olarak tedavinin ilk 3 ayı içinde, doz azaltma ise 3 - 6 ayı içinde ortaya çıkmıştır. Dozun duraklatılmasına veya azaltılmasına en sık neden olan advers olaylar anemi, bulantı ve kusma olmuştur.

Fonksiyonel Kanser Tedavisi Değerlendirmesi - Yumurtalık (FACT-O) ölçeğinin Çalışma Sonucu Endeksi’nde (TOI) başlangıca göre meydana gelen değişiklik ile değerlendirildiği üzere, hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO) verileri olaparib ile tedavi uygulanan hastalar ile plasebo arasında herhangi bir farka işaret etmemektedir.

Çalışma 19 (D0810C00019)

Olaparibin platin temelli iki veya daha fazla tedaviyi takiben fallop tüpü veya primer peritoneal kanseri de içeren PSR yumurtalık kanseri hastalarında idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği, büyük bir Faz II randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (çalışma 19) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada progresyona kadar alınan LYNPARZA kapsül idame tedavisinin (günde iki defa 400 mg [8 x 50 mg kapsül]) etkililiği platin içeren kemoterapinin tamamlanmasının ardından yanıt (CR veya PR) sergilemekte olan 265 (136 olaparib ve 129 plasebo) PSR yüksek dereceli seröz yumurtalık kanseri hastasında plasebo tedavisiyle

karşılaştırılmıştır. Primer sonlanma noktası RECIST 1.0 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesine göre belirlenen PFS'dir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları OS'yi, CR/PR+ SD (stabil hastalık) şeklinde tanımlanan hastalık kontrol oranını (DCR), HRQoL'yi ve hastalıkla ilişkili semptomları içermiştir. Aynı zamanda keşifsel TFST ve TSST analizleri de gerçekleştirilmiştir.

Hastalıkları sondan önceki platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından > 6 ay sonra nükseden hastalar kaydedilmiştir. Kayıta *BRCA1/2* mutasyonu kanıtı şartı aranmamıştır (bazı hastaların *BRCA* mutasyonu durumu retrospektif şekilde belirlenmiştir). Hastaların daha önce olaparıb veya başka bir PARP inhibitörü tedavisi almış olmasına izin verilmemiştir. Hastaların, randomizasyondan hemen önceki rejimde olmamak koşuluyla, daha önce bevasizumab almış olmasına izin verilmiştir. Olaparıb tedavisi sırasında ortaya çıkan progresyonun ardından olaparıble yeniden tedaviye izin verilmemiştir.

BRCA1/2 mutasyonları görülen hastalar ya lokal bir test ya da Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis® testi yoluyla kandan germline mutasyon ya da Foundation Medicine tarafından gerçekleştirilen bir test kullanılarak bir tümör dokusunda mutasyon saptanmıştır. Randomize edilen hastaların %7,4'ünde (10/136) *BRCA1/2* genlerinde büyük rearanjmanlar tespit edilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri olaparıb ve plasebo kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 59 olduğu belirlenmiştir. Yumurtalık kanserinin hastaların %86'sında primer tümör olduğu görülmüştür. Olaparıb kolunda hastaların %44'ünün daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir ve hastaların %56'sı daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi görmüştür. Plasebo kolunda hastaların %49'unun daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü, %51'inin ise daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir. Çoğu hastanın ECOG performans durumu 0 olarak belirlenmiştir (%77). Platin uygulanmayan dönem hastaların %60'ında > 12 ay, %40'ında ise > 6-12 ay olmuştur. Önceki platin kemoterapisine yanıt hastaların %45'inde tam, %55'inde ise kısmi olmuştur. Olaparıb ve plasebo kollarında hastaların sırasıyla %6'sı ve %5'i daha önce bevasizumab almıştır.

Çalışma primer amacına ulaşmıştır ve genel popülasyonda PFS'de 0,35'lik HR ile plaseboya kıyasla olaparıb lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme ortaya koymuştur (%95 CI 0,25 - 0,49; $p < 0,00001$; olaparıble medyan 8,4 aya karşılık plaseboyla medyan 4,8 ay). Olgunluk düzeyi %79 olan son OS analizinde (veri kesme tarihi [DCO] 9 Mayıs 2016), olaparıb ile plasebo karşılaştırıldığında gözlenen tehlike oranı 0,73 (%95 CI 0,55 – 0,95; $p = 0,02138$ [$<0,0095$ 'lik önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyini karşılamamıştır]; olaparıble medyan 29,8 aya karşılık plaseboyla medyan 27,8 ay) olmuştur. Olaparıble tedavi uygulanan grupta hastaların %23,5'i ($n=32/136$) tedaviye ≥ 2 yıl süresince devam etmiştir, plasebo alan hastalarda ise bu oran %3,9 ($n=5/128$) olmuştur. Hasta sayıları sınırlı olmakla birlikte olaparıble tedavi uygulanan grupta hastaların %13,2'si ($n=18/136$) tedaviye ≥ 5 yıl süresince devam etmiştir, plasebo grubunda ise bu oran %0,8 ($n=1/128$) olmuştur.

Önceden planlanmış alt grup analizinde *BRCA1/2*-mutasyonlu yumurtalık kanseri görülen hastaların ($n=136$, %51,3; somatik tümör *BRCA1/2* mutasyonu tespit edilen 20 hasta dahil) olaparıb idame monoterapisinden en fazla klinik fayda elde eden alt grup olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda *BRCA1/2*'nin yabancı tipinin/anlamı belirsiz olan varyantlarının (*BRCA1/2* wt/VUS) görüldüğü hastalarda da daha düşük boyutlu olmakla birlikte bir fayda

gözenmiştir. Alt grup analizleri için uygulamaya konmuş herhangi bir çoklu test stratejisi mevcut değildir.

Çalışma 19'da *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR yumurtalık kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 4'te ve Çalışma 19'daki tüm hastalar için Tablo 3 ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 3: Çalışma 19'da tüm hastalar ve *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR yumurtalık kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun özeti

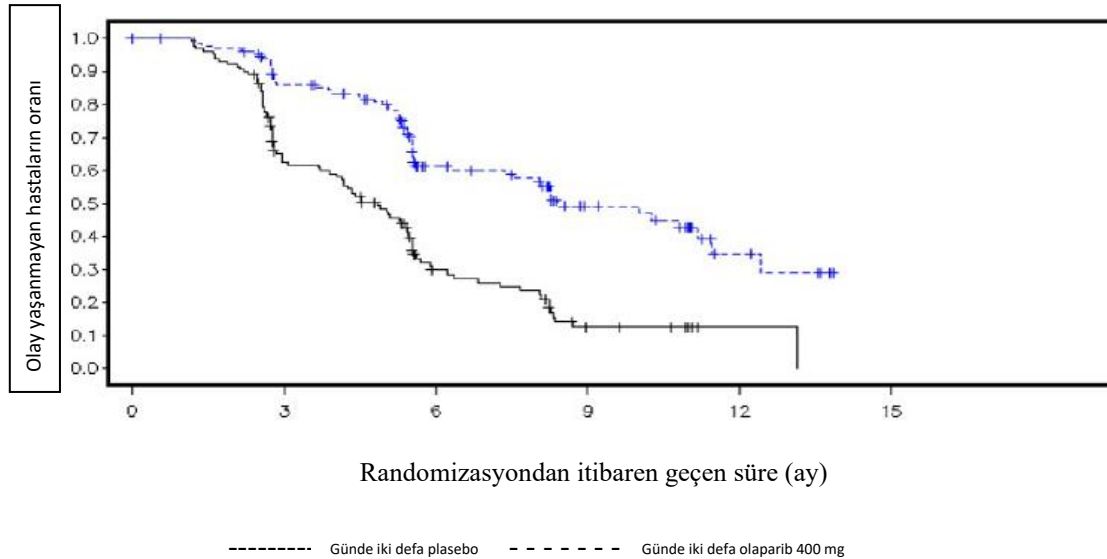
	Tüm hastalar ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutasyonlu		<i>BRCA1/2</i> wt/VUS	
	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo
PFS – DCO 30 Haziran 2010						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	8,4 (7,4 – 11,5)	4,8 (4,0 – 5,5)	11,2 (8,3 – NR)	4,3 (3,0 – 5,4)	7,4 (5,5 – 10,3)	5,5 (3,7 – 5,6)
HR (%95 CL) ^b	0,35 (0,25 – 0,49)		0,18 (0,10 – 0,31)		0,54 (0,34 – 0,85)	
P değeri (2 yanlı)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

^a Tüm hastalar şu alt gruplardan oluşmaktadır: *BRCA1/2*-mutasyonu, *BRCA1/2* wt/VUS ve *BRCA1/2* durumu bilinmeyen (durumu bilinmeyen 11 hasta tabloda ayrı bir alt grup olarak gösterilmemektedir).

^b HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz, faktörlerin tedavi, etnik köken, platine duyarlılık ve son platin tedavisine yanıt olduğu bir Cox oranlı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^{bd} PFS progresyonsuz sağkalım; DCO veri kesme tarihi; CI güven aralığı; NR erişilmemiştir.

Şekil 2: Çalışma 19: DCO 30 Haziran 2010'da FAS'de (%58 olgunluk – araştırmacı değerlendirmesi) Kaplan-Meier PFS grafiği



Risk altındaki hastaların sayısı:

136	106	53	24	7	0	Günde iki defa olaparib 400 mg
129	72	24	7	1	0	Plasebo

bd günde iki defa; DCO veri kesme tarihi; FAS Tam analiz seti; PFS Progresyonsuz sağkalım

Çalışma 19'da *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/*VUS* PSR yumurtalık kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 4'te ve Çalışma 19'daki tüm hastalar için Tablo 4 ve Şekil 3'te verilmiştir.

Tablo 4: Çalışma 19'da tüm hastalar ve *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/*VUS* PSR yumurtalık kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları açısından elde edilen sonucun özeti

	Tüm hastalar ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutasyonlu		<i>BRCA1/2</i> wt/ <i>VUS</i>	
	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo
OS – DCO 09 Mayıs 2016						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	29,8 (26,9 – 35,7)	27,8 (24,9 – 33,7)	34,9 (29,2 – 54,6)	30,2 (23,1 – 40,7)	24,5 (19,8 – 35,0)	26,6 (23,1 – 32,5)
HR (%95 CL) ^b	0,73 (0,55 – 0,95)		0,62 (0,42 – 0,93)		0,84 (0,57 – 1,25)	
P değeri (2 yanlı)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – DCO 09 Mayıs 2016						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	13,3 (11,3 – 15,7)	6,7 (5,7 – 8,2)	15,6 (11,9 – 28,2)	6,2 (5,3 – 9,2)	12,9 (7,8 – 15,3)	6,9 (5,7 – 9,3)
HR (%95 CL) ^b	0,39 (0,30 – 0,52)		0,33 (0,22 – 0,49)		0,45 (0,30 – 0,66)	
P değeri (2 yanlı)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

^a Alt grup analizleri veya TFST'nin değerlendirildiği tüm hastalar için uygulamaya konmuş herhangi bir çoklu test stratejisi mevcut değildir.

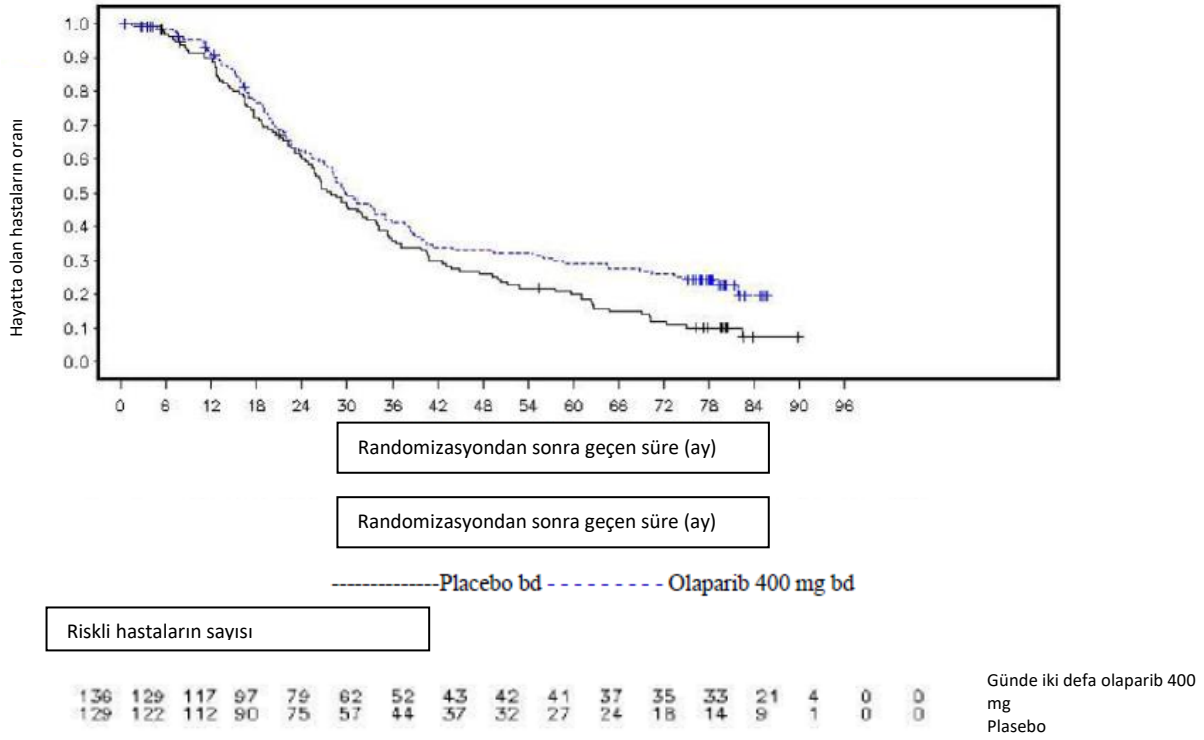
^b Tüm hastalar şu alt gruplardan oluşmaktadır: *BRCA1/2*-mutasyonu, *BRCA1/2* wt/*VUS* ve *BRCA1/2* durumu bilinmeyen (durumu bilinmeyen 11 hasta tabloda ayrı bir alt grup olarak gösterilmemektedir).

^c HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz, faktörlerin tedavi, etnik köken, platine duyarlılık ve son platin tedavisine yanıt olduğu bir Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^d *BRCA* mutasyonlu alt grupta plasebo uygulanan hastaların yaklaşık olarak çeyreği (14/62; %22,6) sonradan PARP inhibitörü almıştır.

^{bd} OS Genel sağkalım; DCO veri kesme tarihi; CI güven aralığı; TFST randomizasyondan takip eden ilk tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre.

Şekil 3: Çalışma 19: DCO 09 Mayıs 2016'da FAS'de (%79 olgunluk) Kaplan-Meier OS grafiği



bd günde iki defa; DCO veri kesme tarihi; FAS Tam analiz seti; OS Genel sağkalım PFS analizi sırasında medyan tedavi süresi olaparib için 8 ay, plasebo içinse 4 ay olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğu günde iki defa 400 mg şeklindeki başlangıç dozunda kalmıştır. Advers olay nedeniyle doz duraklatma, azaltma, kesme insidansı sırasıyla %34,6, %25,7 ve %5,9 olmuştur. Doz duraklatma ve azaltma en sık olarak tedavinin ilk 3 ayı içinde ortaya çıkmıştır. Dozun duraklatılmasına veya azaltılmasına en sık neden olan advers olaylar bulantı, anemi, kusma, nötropeni ve bitkinlik olmuştur. Anemi advers reaksiyonlarının insidansının %22,8 (CTCAE derece ≥ 3 %7,4) olduğu belirlenmiştir.

Çalışma Sonucu Endeksi'nde (TOI) ve Fonksiyonel Kanser Tedavisi Analizi - Yumurtalık toplam skorundaki (FACT-O toplam) iyileşme ve kötüleşme oranları ile değerlendirildiği üzere, hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO) verileri olaparib ile tedavi uygulanan hastalar ile plasebo arasında herhangi bir farka işaret etmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, LYNPARZA ile yumurtalık karsinomunda (rabdomiyosarkoma ve germ hücreli tümörler hariç) tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında çalışma sonucu sunma yükümlülüğü konusunda muafiyet getirmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Olaparibin 300 mg tablet dozundaki farmakokinetiği, ~7 L/saatlik görünür plazma klerensi,

~158 L'lik görünür dağılım hacmi ve 15 saatlik terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Çoklu dozlama ile 1.8'lik EAA birikme oranı gözlenmiştir ve farmakokinetiğin düşük bir ölçüde zamana bağımlı olduğu görülmüştür.

Emilim:

Olaparibin tablet formülasyonu (2 x 150 mg) ile oral uygulanması sonrasında emilim hızlı olup, medyan doruk plazma konsantrasyonlarına tipik olarak doz uygulamasından 1.5 saat sonra ulaşılır.

Yiyecekler ile birlikte uygulama olaparib emiliminin hızını azaltmış (t_{maks} 2.5 saat gecikmiş ve C_{maks} yaklaşık %21 azalmıştır); fakat emilimin boyutunu anlamlı ölçüde etkilememiştir (EAA %8 artmıştır). Dolayısıyla LYNPARZA, aç veya tok karnına alınabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

In vitro protein bağlanması, klinik olarak anlamlı olan 10 µg/mL'lik konsantrasyonlarda yaklaşık %82'dir.

In vitro koşullarda olaparibin insan plazma proteinine bağlanma oranı doza bağımlıdır; bağlanan kısım 1 µg/mL'de yaklaşık %91 iken, 10 µg/mL'de %82 ve 40 µg/mL'de %70'e düşmüştür. Saflaştırılmış protein çözeltilerinde albümine bağlanan olaparib fraksiyonu yaklaşık %56 olup, olaparib konsantrasyonlarından bağımsızdır. Aynı tayin kullanılarak, alfa-1 asit glikoproteine bağlanan fraksiyon 10 µg/mL'de %29 iken, daha yüksek konsantrasyonlarda azalmış bağlanma eğilimi gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

In vitro koşullarda CYP3A4/5'lerin olaparibin metabolizmasından esasen sorumlu izoenzimler olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Kadın hastalara ¹⁴C-olaparibin oral yolla verilmesinden sonra değişmemiş olaparib plazmadaki radyoaktivitenin büyük kısmını oluşturmuş (%70) ve gerek idrar gerekse feçeste bulunan ana bileşen olmuştur (dozun sırasıyla %15'i ve %6'sı). Olaparibin metabolizasyonu yaygındır. Metabolizmanın büyük kısmı oksidasyon reaksiyonlarına dayanmakta ve üretilen bileşenlerin bir kısmı sonrasında glukuronid veya sülfat konjugasyonuna uğramaktadır. Plazma, idrar ve feçeste sırasıyla 20, 37 ve 20'ye kadar metabolit tespit edilmiştir ve bunların çoğu dozlanan materyalin <%1'ini temsil etmektedir. Bir açık halkalı piperazin-3-ol kısmı ve iki mono-oksijenli metabolit (her biri yaklaşık %10) dolaşımdaki başlıca bileşenler olup, mono-oksijenli metabolitlerden birinin ayrıca dışkıdaki majör metabolit olduğu belirlenmiştir (idrara ve feçesteki radyoaktivitenin sırasıyla %6'sı ve %5'i).

In vitro koşullarda olaparib UGT2B7 veya CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 veya 2E1 üzerinde ya az inhibisyon oluşturmuş ya da inhibisyona yol açmamıştır ve olaparibin bu CYP enzimlerinden herhangi birinin klinik olarak anlamlı zamana bağımlı bir inhibitörü olması beklenmemektedir. Olaparib *in vitro* koşullarda UGT1A1'yi inhibe etmiştir; ancak fizyolojik temelli farmakokinetik simülasyonları bu durumun klinik öneminin olmadığını düşündürmektedir. Enzim aktivitesinin kullanıldığı değerlendirmeye dayalı olarak, olaparib, CYP2C9 veya 2C19'un indükleyicisi değildir. *In vitro* koşullarda olaparib dış-atım (efflux) taşıyıcısı P-gp'nin substratıdır ve onu inhibe eder ($IC_{50} = 76 \mu M$). Bununla birlikte bunun klinik anlamının olması beklenmemektedir.

In vitro koşullardan elde edilen veriler olaparibin OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP veya MRP2 substratı olmadığını, BCRP'nin zayıf bir inhibitörü olduğunu ve OATP1B3, OAT1 veya MRP2'nin inhibitörü olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Tek bir ¹⁴C-olaparib dozundan sonra, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %86'sı 7 günlük toplama süresi içinde tespit edilmiştir. Bunun yaklaşık %44'ü idrar ile, yaklaşık %42'si feçes iledir. Materyalin çoğu metabolitler halinde atılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon bazlı farmakokinetik analizlerde hasta yaşı, vücut ağırlığı veya ırkı (Beyaz ve Japon hastaları içerir) anlamlı eşdeğişkenler olmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 51 ila 80 mL/dk) olan hastalarda EAA değeri %24, C_{maks} değeri %15 artmıştır. LYNPARZA hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir.

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 31 ila 50 mL/dk) olan hastalarda EAA değeri %44, C_{maks} değeri %26 artmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için LYNPARZA dozunun ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Ağır derecede böbrek yetmezliği veya son evre böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında hafif derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A Sınıfı) olan hastalarda EAA değeri %15, C_{maks} değeri %13 artmıştır. LYNPARZA hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2). Orta veya ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda olaparibin farmakokinetiğini incelemek üzere herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksisite

Olaparib mutajenik potansiyel göstermemiştir; ancak *in vitro* koşullarda memeli hücrelerinde klastojeniktir. Olaparib, sıçanlara oral yolla verildiğinde kemik iliğinde mikro-çekirdekleri indüklemiştir. Bu klastojenisite, olaparibin bilinen farmakolojisi ile uyumludur ve insanda genotoksisite potansiyeline işaret etmektedir.

Tekrarlı doz toksisitesi

Sıçanlarda ve köpeklerde 6 aya varan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında olaparibin oral dozları iyi tolere edilmiştir. Her iki türde de toksisite için başlıca primer hedef organ kemik iliği olup, periferik hematoloji parametrelerinde ilişkili değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, klinik koşullarda görülenlerin altındaki maruziyetlerde ortaya çıkmış ve doz uygulamasına 4 hafta ara verildiğinde büyük oranda geri dönüşümlü olmuştur. *Ex vivo* tayinlerde insan kemik iliği hücrelerinin kullanıldığı çalışmalar da olaparibe doğrudan maruziyetin kemik iliği hücrelerinde toksisite ile sonuçlanabileceğini göstermiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlara implantasyona kadar dozların uygulandığı dişi fertilité çalışmasında, bazı hayvanlarda östrus süresinde uzama görülmüş, buna karşın çiftleşme performansı ve gebelik oranı etkilenmemiştir. Diğer yandan embriyofetal sağkalımda hafif bir azalma olmuştur.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen embriyofetal gelişim çalışmalarında anlamlı maternal toksisite oluşturmeyen doz düzeylerinde oluparib daha düşük embriyofetal sağkalıma, daha düşük fetal ağırlığa ve majör göz malformasyonları (örn., anoftalmi, mikroftalmi), omur/kaburga malformasyonu ve iç organ ve kemik anomalileri dahil fetal gelişim anomalilerine yol açmıştır.

Karsinojenisite

Olaparib ile karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kopovidon
Kolloidal silikon dioksit
Mannitol
Sodyum stearil fumarat
Hipromelloz 2910
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Siyah demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu perfore olmayan blister.
Ambalaj büyüklüğü:
56 film kaplı tablet (7 blister)
112 film kaplı tablet içeren çoklu ambalaj (56 tabletlik iki paket)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 34330 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/638

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ