

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™ 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Olaparib 100 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "OP100" baskısı bulunan, diğer yüzü düz, sarı ila koyu sarı renkli, oval, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Lynparza monoterapi olarak;

- ilerlemiş (FIGO evre III ve IV) *BRCA1/2*-mutasyonlu (germ hattı ve/veya somatik) yüksek dereceli over epitelyal, fallop tüpü veya primer peritoneal kanser görülen ve birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasını takiben tam ya da kısmi yanıt alınan yetişkin hastalara uygulanan idame tedavisinde
- 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 tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

BRCA1/2 mutasyonlarının tespiti

Yüksek dereceli epitelyal over kanseri (EOK), fallop tüpü kanseri (FTK) veya primer peritoneal kanserin (PPK) birinci basamak idame tedavisi için Lynparza tedavisi başlatılmadan önce hastaların meme kanserine duyarlılık genleri (*BRCA*) 1 veya 2'de patojen veya olası patojen

germ hattı ve/veya somatik mutasyonlara sahip olduğu valide edilmiş bir test kullanılarak doğrulanmalıdır.

BRCA1/2 genlerindeki mutasyonlar açısından test uygulanan hastalara yönelik genetik danışmanlık yerel düzenlemelere uygun şekilde verilmelidir.

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.

Platin bazlı kemoterapiye (tam veya kısmi) yanıt veren platine duyarlı nükseden (PSR) yüksek dereceli epitel over, fallop tüpü veya primer periton kanseri olan hastalar, platin içeren rejimin son dozu tamamlandıktan en geç 8 hafta sonra Lynparza ile tedaviye başlamalıdır.

Tedavi süresi

BRCA mutasyonlu ilerlemiş over kanserinin birinci basamak idame tedavisi:

Tedavi marker yüksekliği ve/veya radyolojik hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişine kadar verilebilir. Maksimum tedavi süresi 2 yıldır.

BRCA mutasyonlu Platine duyarlı relaps yapmış over kanserinin idame tedavisi:

BRCA mutasyonlu Platine duyarlı relaps yapmış yüksek dereceli epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanser görülen hastalarda tedavinin altta yatan hastalığın progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülmesi önerilmektedir.

Over kanseri hastalarında ilk veya sonraki relapsı takiben Lynparza ile tekrar idame tedavisi uygulanması konusunda herhangi bir etkililik veya güvenilirlik verisi yoktur (bkz. bölüm 5.1).

Dozun unutulması

Eğer hastalar bir LYNPARZA dozunu almayı unuturlarsa, 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 klirensi 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 klirensi 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 klirensi ≤ 30 mL/dk) olan hastalarda kullanımı, bu hastalardaki güvenilirlik ve etkinlik 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 etkinliği çalışılmamış olduğundan önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

LYNPARZA'nın çocuklarda ve adolesanlarda güvenilirliği ve etkinliği 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 önlemleri

Hematolojik toksisite

LYNPARZA ile tedavi edilen hastalarda, genellikle hafif veya orta şiddetli (CTCAE derece 1 veya 2) anemi, nötropeni, trombositopeni ve lenfopeninin klinik tanımlarını ve/veya laboratuvar bulgularını içeren hematolojik toksisite bildirilmiştir. Önceki anti-kanser tedavisinin neden olduğu hematolojik toksisite düzeline kadar (hemoglobün, 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)

LYNPARZA monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda, uzun süreli sağkalım takibi de dahil olmak üzere, miyelodisplastik sendrom/akut miyeloid lösemisinin (MDS/AML) genel insidansı $< \%1,5$ olup bu insidans, önceden en az iki basamak platin kemoterapi almış ve 5 yıl boyunca takip edilmiş BRCAm platin duyarlı nüks etmiş yumurtalık kanseri hastalarında daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Olayların çoğu ölümle sonuçlanmıştır. MDS/AML gelişen hastalarda olaparib ile tedavi süresi < 6 ay ile > 4 yıl arasında değişmiştir.

MDS/AML'den şüpheleniliyorsa, hasta kemik iliği analizi ve sitogenetik için kan numunesi alınması dahil olmak üzere ileri araştırmalar için bir hematoloğa sevk edilmelidir. Uzun süreli hematolojik toksisite araştırmasının ardından MDS/AML doğrulanırsa, LYNPARZA kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Pnömonit

Ölümle sonuçlanan olayları da içeren pnömonit, klinik çalışmalarda LYNPARZA ile tedavi edilen hastaların $< \%1,0$ 'ında bildirilmiştir. Pnömonit bildirimlerinde tutarlı bir patern yoktur ve bir dizi yatkınlık oluşturuvcu 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 (güvenlik havuzundan değerlendirilen) 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 pnömonit 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 yürütülen klinik dışı çalışmalar 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 sırasında kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, Lynparza tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve son Lynparza dozunu aldıktan sonra 1 ay boyunca iki adet güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. İki adet yüksek etkili ve tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemi önerilmektedir. Erkek hastalar ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın partnerleri, tedavi sırasında ve son Lynparza dozunu aldıktan sonra 3 ay boyunca güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (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).

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, dolayısıyla esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

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 çalışmalar, miyelosupresif toksisitenin arttığına ve süresinin uzadığına işaret etmektedir. Önerilen LYNPARZA monoterapi dozu, miyelosupresif anti-kanser tıbbi ürünleri ile kombinasyon için uygun değildir.

Olaparibin aşılabilir veya immunosupresan ilaçlar ile 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 klirensinden 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, kobisistat, 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 indükleme 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. Tedavi öncesinde çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara hamilelik testi yapılmalı ve tedavi süresince düzenli olarak testin yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, Lynparza tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve son Lynparza dozunu aldıktan sonra 1 ay boyunca, seçilen kontrasepsiyon yöntemi cinsel perhiz olmadıkça, iki adet güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). İki adet yüksek etkili ve tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemi önerilmektedir.

Olaparib'in enzim indüksiyonu yoluyla CYP2C9 substratlarına maruziyeti azaltabileceği göz ardı edilemeyeceğinden, olaparib ile birlikte uygulandığında bazı hormonal kontraseptiflerin etkinliği azalabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında ek bir hormonal olmayan kontraseptif yöntem uygulanması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5). Hormona bağlı kanseri olan kadınlar için iki adet hormonal olmayan kontraseptif yöntem düşünülmelidir.

Erkeklerde kontrasepsiyon

Olaparib veya metabolitlerinin seminal sıvıya geçip geçmediği bilinmemektedir. Erkek hastalar tedavi sırasında ve son Lynparza dozunu almalarını takip eden 3 ay süresince hamile veya çocuk doğurma potansiyeline sahip olan bir kadınla girilen cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanılmalıdır. Aynı zamanda erkek hastaların kadın partnerleri de çocuk doğurma potansiyeline sahip olmaları durumunda yüksek düzeyde etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (bkz. bölüm 4.4). Erkek hastalar tedavi sırasında ve son Lynparza dozunu almalarını takip eden 3 ay süresince sperm bağıışı yapmamalıdır.

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 veya 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 derece 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, bitkinlik, anemi, kusma, diyare, iştah azalması, , baş ağrısı, disguzi, öksürük, nötropeni, dispne, baş dönmesi, dispepsi lökopeni ve trombositopeni olmuştur.

Hastaların >2 'sinde ortaya çıkan Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar anemi (%16), nötropeni (%5), bitkinlik/asteni (%5), lökopeni (%3) ve trombositopeni (%3) olmuştur.

Monoterapide doza ara verilmesine ve/veya azaltılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar anemi (%16,7), kusma (%6,3), bulantı (%6,2), bitkinlik/asteni (%6,1) ile nötropeni (%6,0) olmuştur. İlacın kalıcı şekilde bırakılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar anemi (%1,7), trombositopeni (%0,8) bitkinlik/asteni (%0,7) ve bulantı (%0,7) olmuştur.

Lynparza, bevasizumab ile kombinasyon halinde kullanıldığında, güvenlilik profili genellikle tedaviler tek başına uygulandığındaki ile uyumludur.

Advers olaylar, bevasizumab ile birlikte kullanıldığında hastaların %57,4'ünde doza ara verilmesine ve/veya azaltılmasına yol açmış ve hastaların %20,4'ünde olaparib/bevasizumab ve %5,6'sında plasebo/bevasizumab ile tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açmıştır. Doza ara verilmesine ve/veya azaltılmasına en sık neden olan advers reaksiyonlar anemi (%21,5), bulantı (%9,5) ve yorgunluk/asteni (%5,2) olmuştur. İlacın kalıcı olarak kesilmesine en sık neden olan advers reaksiyonlar anemi (%3,6), bulantı (%3,4) ve yorgunluk/asteni (%1,5) olmuştur.

Advers reaksiyonların listesi

Güvenlik profili, klinik çalışmalarda terapötik endikasyonda önerilen dozda LYNPARZA monoterapisi ile tedavi edilen 2901 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

LYNPARZA için bildirilen advers reaksiyonların listesi

Tüm CTCAE derecelerinin sıklığına göre

Benign,malign ve tanımlanmamış (kistler ve polipler dahil) neoplazmalar:

Yaygın olmayan: Miyelodisplastik Sendrom/Akut Miyeloid Lösemi (MDS/AML)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi^a, Nötropeni^a, trombositopeni^a, lökopeni^a

Yaygın: Lenfopeni^a, ,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık^a, ,Anjiyoödem*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik, baş ağrısı, disgezi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Öksürük^a, Dispne^a

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma, diyare, bulantı, dispepsi

Yaygın: Stomatit^a, üst abdominal ağrı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü^a

Yaygın olmayan: Dermatit^a

Seyrek: Eritema nodozum

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk (asteni dahil)

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış

Yaygın olmayan: Ortalama korpüsküler hacim yükselmesi

CTCAE derece 3 ve üzeri sıklığına göre

Benign,malign ve tanımlanmamış (kistler ve polipler dahil) neoplazmalar:

Yaygın olmayan: Miyelodisplastik Sendrom/Akut Miyeloid Lösemi (MDS/AML)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi^a

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

Yaygın olmayan: Lenfopeni^a

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık^a

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne^a

Yaygın olmayan: Öksürük^a

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, diyare, bulantı

Yaygın olmayan: Stomatit^a, üst abdominal ağrı

Seyrek: Dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü^a

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk (asteni dahil)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinde artış

a Anemi, anemi, makrositik anemi, eritropeni, hematokrit azalması, hemoglobin azalması, normokromik anemi, normokromik normositik anemi, normositik anemi ve kırmızı kan hücresi sayımında azalma tercih edilen terimlerini (PT'lerini) içerir; Nötropeni, agranülositoz, ateşli nötropeni, granülosit sayısında azalma, granülositopeni, idiyopatik nötropeni, nötropeni, nötropenik enfeksiyon, nötropenik sepsis ve nötrofil sayısında azalma PT'lerini içerir; Trombositopeni, trombosit sayısında azalma, trombosit üretiminde azalma, plateletkrit azalması ve trombositopeni PT'lerini içerir; Lökopeni, lökopeni ve beyaz kan hücresi sayımında azalma PT'lerini içerir; Lenfopeni, B-lenfosit sayısında azalma, lenfosit sayısında azalma, lenfopeni ve T-lenfosit sayısında azalma PT'lerini içerir; Öksürük, öksürük ve balgamlı öksürük PT'lerini içerir; Aşırı duyarlılık, ilaç aşırı duyarlılığı ve aşırı duyarlılık PT'lerini içerir; Dispne, dispne ve eforla dispne PT'lerini içerir; Stomatit, aftöz ülser, ağız ülseri ve stomatit PT'lerini içerir; Döküntü, eksfoliyatif döküntü, yaygın eritem, döküntü, eritematöz döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü,

makülo-papüler döküntü, papüler döküntü ve kaşıntılı döküntü PT'lerini içerir; Dermatit, dermatit, alerjik dermatit ve eksfoliyatif dermatit PT'lerini içerir.

* Pazarlama sonrası ortamda gözlemlendiği gibi

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 olaylar bildirilmiştir. Anemi ve diğer hematolojik toksisiteler genellikle düşük dereceli (CTCAE derece 1 veya 2) idi, ancak CTCAE derece 3 ve daha yüksek olaylar bildirilmiştir. Aneminin ilk başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 4 hafta idi (CTCAE derece ≥ 3 olaylar için yaklaşık 7 hafta). Anemi, doz kesintileri ve dozun azaltılması ile (bölüm 4.2'ye bakınız) ve uygun olduğu durumlarda kan transfüzyonu ile kontrol altına alınmıştır. Tablet formülasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda anemi advers reaksiyonlarının insidansı %39,2 olmuştur (CTCAE derece ≥ 3 %17,2), anemi nedeniyle doza ara verme, doz azaltma ve kesme insidansları ise sırasıyla %17,8, %11,1 ve %2,2 olmuştur; olaparib ile tedavi edilen hastaların %21,5'i bir veya daha fazla kan transfüzyonuna ihtiyaç duymuştur. Olaparib ve hemoglobin düşüşleri arasında bir maruziyet-yanıt ilişkisi kanıtlanmıştır. Lynparza ile yapılan klinik çalışmalarda, hemoglobinde başlangıca göre CTCAE derece ≥ 2 kaymaların (azalmalar) insidansı %20, mutlak nötrofillerde bu oran %20, trombositlerde %5, lenfositlerde %30 ve lökositlerde %20 (hepsi yaklaşık %) idi.

Başlangıçta düşük veya normal olan ortalama eritrosit hacminin ULN'nin üzerine çıktığı vakaların insidansı yaklaşık %68'di. Tedavi kesildikten sonra seviyelerin normale döndüğü ve bu durumun herhangi bir klinik sonuç doğurmadığı görülmüştür.

Tedavi sırasında herhangi bir parametrede klinik açıdan anlama sahip olan ve doza ara verilmesini, dozun azaltılmasını ve/veya ilave tedavi uygulanmasını gerektirebilecek değişiklik ortaya çıkıp çıkmadığının takip edilmesi için başlangıçta test yapılması ve tedavinin ilk 12 ayı boyunca her ay ve sonrasında periyodik olarak tam kan sayımı takibi yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Miyelodisplastik sendrom/Akut miyeloid lösemi

MDS/AML, monoterapi klinik çalışmalarında tüm endikasyonlarda (%0,4) terapötik dozda yaygın olmayan şekilde meydana gelen ciddi advers reaksiyonlardır. İnsidans, uzun süreli güvenlik takibi sırasında bildirilen olaylar dahil %0,5 olmuştur (klinik çalışmalarda en az bir doz oral olaparib'e maruz kalan 16108 hastalık genel güvenlik popülasyonuna göre hesaplanmış olan oran). Tüm hastalar, daha önce platin ajanlarla kemoterapi almış olup MDS/AML gelişimi için potansiyel katkıda bulunan faktörlere sahipti. Birçoğu ayrıca DNA'ya zarar veren başka ajanlar ve radyoterapi almıştı. Raporların çoğunluğu germ hattı meme kanseri duyarlılığı geni 1 veya 2 (*gBRCA1/2*) mutasyonunun taşıyıcıları ile ilgiliydi. MDS/AML olgularının insidansı *gBRCA1m* ve *gBRCA2m* hastaları arasında benzerdi (sırasıyla %2,3 ve %1,6). Hastaların bazılarında kanser veya kemik iliği displazisi öyküsü vardı.

Önceden en az iki basamak platin kemoterapi görmüş ve hastalık progresyonuna kadar çalışma tedavisi almış (SOLO2 çalışması, hastaların %45'i ≥ 2 yıl olaparib tedavisi almıştır) BRCAM platin duyarlı nüks etmiş yumurtalık kanserli hastalarda MDS/AML insidansı, 5 yıllık takipte olaparib alan hastalarda %8,2 ve plasebo alan hastalarda %4 olmuştur. Olaparib kolunda, 16

MDS/AML olgusundan 9'u, sağkalım takibi sırasında olaparib'in kesilmesinden sonra meydana gelmiştir. MDS/AML insidansı, olaparib kolunda uzatılmış genel sağkalım ve geç başlangıçlı MDS/AML bağlamında gözlenmiştir. MDS/AML riski, olaparib idame tedavisi 2 yıllık bir süre boyunca bir basamak platin kemoterapisinden sonra verildiğinde birinci basamakta 5 yıllık takipte < %1,5 olarak kalmaktadır (SOLO1 çalışmasında %1,2 ve PAOLA-1 çalışmasında %0,7). Risk azaltma ve yönetimi için bölüm 4.4'e bakın.

Diğer laboratuvar bulguları

LYNPARZA ile yapılan klinik çalışmalarda, kandaki kreatinin seviyesinde başlangıca göre ortaya çıkan CTCAE derece ≥ 2 kaymaların (artışlar) insidansı yaklaşık %11'di. Çift kör plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen veriler, başlangıca kıyasla %23'e varan medyan artış ortaya koymuştur ve bu artış zaman içinde tutarlılık sergilemiş, tedavi durdurulduktan sonra ise belirgin bir klinik sekel bırakmadan başlangıç değerine geri dönmüştür. Başlangıç noktasında hastaların %90'ının kreatinin değerleri CTCAE derece 0 olup, başlangıçta CTCAE derece 1 olanların oranının ise %10 olduğu görülmüştür.

Gastrointestinal toksisiteler

Bulantı genellikle çok erken dönemde bildirilmiş olup, ilk başlama zamanı hastaların çoğunluğunda LYNPARZA tedavisinin ilk bir ayı içerisinde yer almaktadır. Kusma da erken dönemde bildirilmiş olup, ilk başlama zamanı hastaların çoğunluğunda LYNPARZA tedavisinin ilk iki ayı içerisinde yer almaktadır. 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.

Birinci basamak over kanseri idame tedavisinde, hastalar bulantı olayları (olaparible %77, plaseboyla %38), kusma (olaparible %40, plaseboyla %15), ishal (olaparible %34, plaseboyla %25) ve dispepsi (olaparible %17, plaseboyla %12) yaşamıştır. Bulantı olayları olaparible tedavi uygulanan hastaların %2,3'ünde (CTCAE Derece 2) ve plasebo ile tedavi uygulanan hastaların %0,8'inde (CTCAE Derece 1) ilacın kesilmesine neden olmuştur; olaparible tedavi uygulanan hastaların %0,8'i ve %0,4'ü, sırasıyla düşük dereceli (CTCAE Derece 2) kusma ve dispepsi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Olaparib veya plasebo ile tedavi edilen hiçbir hasta, ishal nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. Plasebo ile tedavi edilen hiçbir hasta, kusma veya dispepsi nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. Bulantı olayları, olaparible tedavi edilen hastaların %14'ünde ve %4'ünde sırasıyla doza ara verilmesine ve dozun azaltılmasına neden olmuştur. Kusma olayları olaparible tedavi uygulanan hastaların %10'unda tedavinin duraklatılmasına neden olmuştur; olaparible tedavi uygulanan hiçbir hasta dozun azalmasına neden olan bir kusma olayı yaşamamıştır.

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 (TÜFAM)'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

Olaparib doz aşımı konusundaki deneyim sınırlıdır. İki günden fazla 900 mg'ye varan dozda olaparib tablet alan az sayıda hastada hiçbir beklenmeyen advers reaksiyon bildirilmemiştir. 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 ajanlar

ATC kodu: L01XK01

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 instabiliteye 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 overkanserlerinde 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

Genetik testler, onaylanmış bir test kullanılarak deneyimli bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır. Kan ve/veya tümör örnekleri üzerinde *BRCA1/2* mutasyonları açısından lokal veya merkezi olarak uygulanan testler farklı çalışmalarda kullanılmıştır. Kullanılan teste ve uluslararası sınıflandırma konsensusuna bağlı olarak, *BRCA1/2* mutasyonları zararlı/şüpheli zararlı veya patojenik/olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) pozitif durumu, zararlı / şüpheli zararlı veya patojenik / muhtemelen patojenik olarak sınıflandırılan bir *BRCA1 / 2* mutasyonunun saptanmasıyla tanımlanabilir.

Bu mutasyonların tespiti, HRD pozitif durumunu belirlemek için pozitif HRD skoru ile birleştirilebilir.

Genomik instabilitenin tespiti

PAOLA-1'de araştırılan HR eksikliği ile ilişkili genomik değişiklikler, önceden tanımlanmış kriterleri ve puanı olan sürekli ölçümler olan genom çapında heterozigotluk kaybı, telomerik alelik dengesizlik ve büyük ölçekli geçişi içerir. Bileşik genomik kararsızlık skoru (GIS, HRD skoru olarak da adlandırılır), tümör hücrelerinde biriken spesifik genomik anormalliklerin kapsamını değerlendirmek için birleştirilmiş ölçümler ve ilgili skorlar kullanılarak belirlenir. Daha düşük puan, DNA'ya zarar veren ajanlara maruz kalmaya göre numune alma sırasında tümör hücrelerinin HR eksikliği olasılığının daha düşük olduğunu tanımlar ve daha yüksek puan, tümör hücrelerinin HR eksikliği olasılığının daha yüksek olduğunu belirler. GIS pozitif durumunu belirlemek için valide edilmiş kesme noktaları kullanılmalıdır.

HRD pozitif durumu, valide edilmiş bir test kullanılarak deneyimli bir laboratuvar tarafından test edilen HR eksikliği ile ilişkili genomik değişiklikler için birleşik bir GIS puanı ile tanımlanabilir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

BRCA mutasyonlu ileri over kanserinin birinci basamak idame tedavisi:

SOLO1 Çalışması

Bir Faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasının ardından olaparibin idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği yeni tanı konmuş ilerlemiş (FIGO Evre III-IV) yüksek dereceli seröz veya endometroid *BRCA1//2* mutasyonlu (m*BRCA1//2*) over kanseri hastalarında araştırılmıştır. Bu çalışmada 391 hasta Lynparza (günde iki defa 300 mg [2 x 150 mg tablet]) veya plasebo almak üzere 2/1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar birinci basamak platin kemoterapisine verilen yanıtı göre tam yanıt (CR) ve kısmi yanıt (PR) şeklinde basamaklandırılmıştır. Altta yatan hastalığın radyolojik progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 2 yıla kadar tedaviye devam edilmiştir. Tam klinik yanıt durumunda kalan (yani, radyolojik hastalık kanıtı olmayan) hastalar için maksimum tedavi süresi 2 yıl olarak belirlenmiştir; bununla birlikte, stabil kalan bir hastalık kanıtı olan (yani, hastalık progresyonuna dair kanıt bulunmayan) hastalar, 2 yıldan uzun süre Lynparza almaya devam edebilmiştir.

Germ hattı veya somatik *BRCA1/2* mutasyonları görülen hastalar ya lokal bir test (n=208) veya merkezi bir test (n=181) yoluyla kanda germ hattı testinden ya da lokal bir test kullanılarak bir tümör numunesinin test edilmesinden (n=2) prospektif şekilde tespit edilmiştir. Merkezi germ hattı testinde, patojen veya olası patojen mutasyonlar, hastaların sırasıyla %95,3'ünde (365/383) ve %4,7'sinde (18/383) tespit edilmiştir. Randomize edilen hastaların %5,5'inde (21/383) *BRCA1/2* genlerinde büyük yeniden düzenlenmeler tespit edilmiştir. Yerel test yoluyla kaydedilen hastaların *gBRCAm* durumu merkezi testle retrospektif şekilde doğrulanmıştır. Tümör örnekleri mevcut olan hastalara uygulanan retrospektif testler merkezi test kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve %95'inde uygun bir mutasyon bulunan (bilinen [n = 47] veya muhtemel patojenik [n = 277]) 341 hastada başarılı sonuçlar elde edilmiştir ve 2 *gBRCAwt* hastasının sadece *sBRCAm* taşıdığı doğrulanmıştır. SOLO1'de *BRCA1/2m* germ hattı görülen 389 hasta tespit edilmiştir ve bunların 2'sinin somatik *BRCA1/2m* olduğu görülmüştür.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri olaparib ve plasebo tedavisi kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 53 olduğu belirlenmiştir. Over kanserinin hastaların %85'inde primer tümör olduğu görülmüştür. En yaygın histolojik tipin seröz (%96) olduğu görülmüştür, hastaların %2'sinde endometrioid histoloji bildirilmiştir. Çoğu hastanın ECOG performans durumu 0 olarak belirlenmiştir (%78), performans durumu 2 ila 4 olan hastalarda herhangi bir veri mevcut değildir. Hastaların yüzde altmış üçüne (%63) önceden tümör rezeksiyon cerrahisi uygulanmış olduğu belirlenmiştir ve bunların çoğunluğunda (%75) makroskopik rezidüel hastalık gözlenmemiştir. Hastaların %35'ine aralıklı tümör rezeksiyon cerrahisi uygulanmıştır ve bunların %82'sinde makroskopik rezidüel hastalık bildirilmemiştir. Tümü evre IV olan yedi hastaya sitoredüktif cerrahi uygulanmamıştır. Tüm hastalar birinci basamak platin bazlı tedavi görmüştür. Çalışmaya girişte olaparib ve plasebo kollarındaki hastaların % 73'ünde ve % 77'sinde, araştırmacı tarafından sırasıyla radyolojik hastalık kanıtı bulunmaması ve kanser antijeni 125'in (CA-125) normal aralıkta olması şeklinde tanımlandığı üzere, hastalık kanıtı gözlenmemiştir (CR). Başlangıçta ölçülebilir veya ölçülemez lezyonların varlığı veya yüksek CA-125 şeklinde tanımlanan PR, olaparib ve plasebo kollarındaki hastaların sırasıyla %27'sinde ve %23'ünde bildirilmiştir. Hastaların yüzde doksan üçü (%93) son platin bazlı kemoterapi dozunu takip eden 8 hafta içinde randomize edilmiştir. Bevasizumab ile tedavi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır, dolayısıyla daha önce bevasizumab almış olaparib hastalarına ilişkin güvenilirlik ve etkililik verisi bulunmamaktadır. Somatik *BRCA* mutasyonu görülen hastalara ilişkin çok sınırlı veri mevcuttur.

Primer sonlanma noktası modifiye Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesi yoluyla belirlenen ve randomizasyondan progresyona kadar geçen süre şeklinde tanımlanan progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ölümdür. 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) ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HRQoL) içermiştir. Hastalar başlangıçta ve 3 yıl boyunca her 12 haftada bir ve daha sonra randomizasyon tarihi baz alınarak objektif radyolojik hastalık progresyonuna kadar her 24 haftada bir tümör değerlendirmelerinden geçirilmiştir.

Çalışma araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'de plaseboya kıyasla olaparib için klinik anlamlılığa sahip olan ve istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme ortaya koymuştur. PFS konusunda araştırmacı tarafından yapılan değerlendirme, PFS üzerinde yapılan bir körleştirilmiş bağımsız merkezi radyolojik (BICR) inceleme ile desteklenmiştir. PFS analizi sırasında, ara OS verileri olgunlaşmamıştı (% 21) ve HR 0,95'ti (%95 CI 0,60, 1,53; p değeri=0,9). Etkililik sonuçları Tablo 1 ve Şekil 1 ve 2'de sunulmaktadır.

Tablo 1 SOLO1'de *BRCA1/2m* ilerlemiş over kanseri görülen yeni tanı konmuş hastalara ait etkililik sonuçları

	Günde iki defa olaparib 300 mg	Plasebo ^c
PFS (%51 olgunluk)^a		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Medyan süre (ay)	NR	13.8
HR (%95 CI) ^b	0.3 (0.23-0.41)	
P değeri (2 yanlı)	p<0,0001	
PFS2 (%31 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Medyan süre (ay)	NR	41.9
HR (%95 CI) ^c	0.5 (0.35-0.72)	
P değeri (2 yanlı)	p=0,0002	
TFST (%49 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Medyan süre (ay)	51.8	15.1
HR (%95 CI) ^c	0.3 (0.22-0.4)	
P değeri* (2 yanlı)	p<0,0001	

^a Kaplan-Meier hesaplamalarına göre 24 ve 36. aylarda progresyon gözlenmeyen hastaların oranı olaparib için %74 ve %60 plasebo içinse %35 ve %27 olmuştur; medyan takip süresi hem olaparib hem de plasebo kollarında 41 ay olmuştur.

^b < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz, önceki platin kemoterapisine verilen yanıtı (CR veya PR) eş değişken olarak içeren bir Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^c Plasebo kolunda takiben bir tedavi uygulanan 94 hastanın 49'u (%52) bir PARP inhibitörü almıştır.

* Multiplisite açısından kontrol edilmemiştir.

bd: günde iki kez; NR Erişilmemiştir; CI Güven aralığı; PFS progresyonsuz sağkalım; PFS2 İkinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre; OS Genel sağkalım; TFST Randomizasyondan takip eden ilk anti-kanser tedaviye veya ölüme kadar geçen süre.

Çalışmaya girişteki hastalık kanıtına göre oluşturulmuş hasta alt gruplarında tutarlı sonuçlar gözlenmiştir. Araştırmacı tarafından tanımlanan CR görülen hastalarda HR 0,34 (%95 CI 0,24-0,47) olmuştur; olaparibte medyan PFS'ye ulaşılmamıştır, plaseboda ise medyan PFS 15,3 aydı. 24. ve 36. ayda, olaparib kolunda hastaların sırasıyla %68'i ve %45'i, plasebo kolundaki hastaların ise %34'ü ve %22'si CR durumunda kalmıştır. Çalışmaya girişte PR görülen hastalarda PFS HR 0,31 olarak tespit edilmiştir (%95 CI 0,18, 0,52; ortalama PFS olaparible 30,9 ay, plaseboyla ise 8,4 ay). Çalışmaya girişte PR görülen hastalar CR'ye ulaşmış (24. ayda olaparib kolunda %15 ve plasebo kolunda %4, 36. ayda CR durumunda kalmıştır) veya daha fazla PR/stabil hastalık sergilemiştir (24. ayda olaparib kolunda %43 ve plasebo kolunda %15, 36. ayda olaparib kolunda %17 ve plasebo kolunda %15). Son platin bazlı kemoterapi dozunu takip eden 6 ay içinde progresyon yaşayan hastaların oranı olaparib ile %3,5, plaseboyla ise %8,4 olmuştur.

Platine duyarlı relaps yapmış (PSR) over kanserin idame tedavisi

SOLO2 çalışması

Olaparibin idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği germline *BRCA1/2*-mutasyonlu, platine duyarlı, relaps yapmış (PSR) over, 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 veya PR) sergilemekte olan 295 yüksek evre seröz veya endometrioid PSR over 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 *gBRCA1/2m* kanıtı tespit edilmiştir. Hastalarda görülen *BRCA1/2* mutasyonlarıkandan germline mutasyonu, ya lokal bir test ya da Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis® 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. Over 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 uygulanmayadönem, 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 RECIST 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesiyle PFS'dir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları, PFS2; OS TDT, TFST, TSST ve HRQoL içermiştir.

Çalışma primer amacına ulaşmıştır ve araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'de 0,30'luk HRplaseboya 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, krleştirilmiş 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). Olaparibtedavisiuygulanan hastaların %43' 2. yılda progresyon sergilememeye devam etmiştir, plasebo alan hastalarda ise bu oran yalnızca %15'te kalmıştır.

SOLO2'de gBRCA1/2m PSR over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun bir zeti Tablo 2 ve Şekil 3'de verilmiştir.

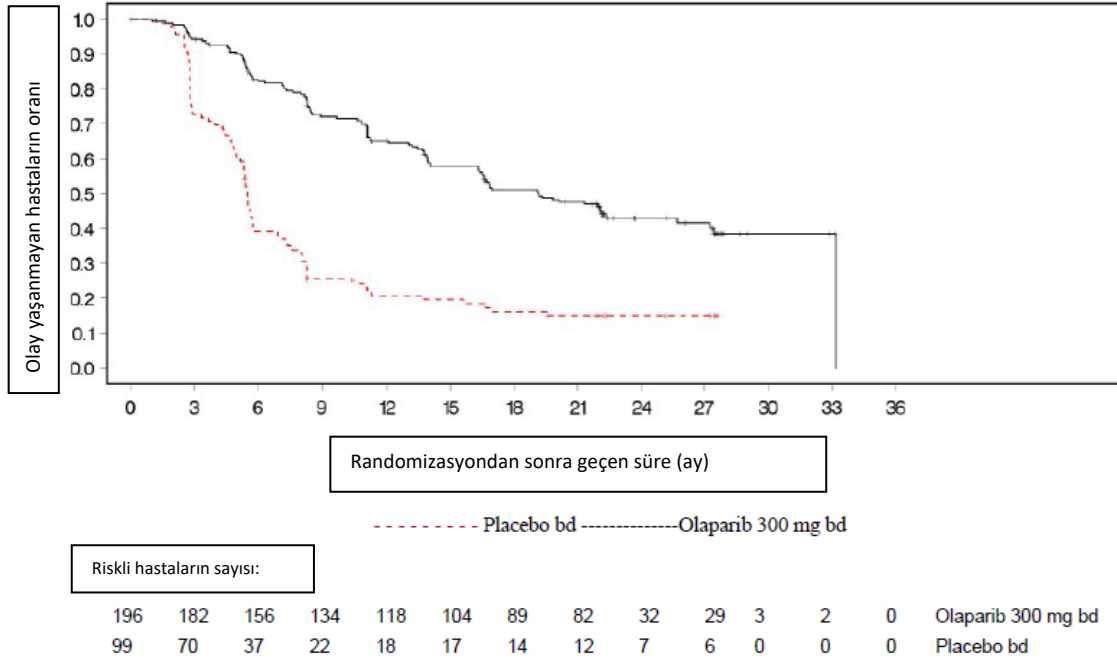
Tablo 2: SOLO2'de gBRCA1/2m PSR over kanseri hastalarında primer sonlanım noktası açısından elde edilen sonucun zeti

	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)	$P < 0,0001$	

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

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

Şekil 3: SOLO2: gBRCA1/2m PSR over kanseri hastalarında Kaplan-Meier PFS grafiği (%63 olgunluk - araştırmacı değerlendirmesi)



bd Twice daily; PFS Progression free survival

bd Günde iki kez; PFS progresyonsuz sağkalım

OS'nin son analizinde (%61 olgunluk) HR 0.74 idi (%95 GA 0,54-1.00; p=0.0537; plasebo için medyan 51,7 ay ve plasebo için 38,8 ay) ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Sekonder sonlanım noktaları olan TFST ve PFS2, plaseboya kıyasla olaparib için kalıcı ve istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sergilemiştir. OS, TFST ve PFS2 için sonuçlar Tablo 3 ve Şekil 4'te sunulmaktadır.

Tablo 3: SOLO2'de gBRCA1/2m PSR yumurtalık kanseri hastaları için kilit sekonder objektif sonuçların özeti

	Olaparib 300 mg tablet, günde iki kez	Plasebo
OS (%61 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Medyan süre (%95 GA), ay	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
HR (%95 GA) ^a	0,74 (0,54 – 1,00)	
P değeri (2-tarafli)	p=0,0537	
TFST (%71 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	139:196 (71)	86:99(87)
Medyan süre (%95 GA), ay	27,4 (22,6 – NR)	7,2 (6,3 – 8,3)
HR (%95 GA) ^a	0,37 (0,28 – 0,48)	
P değeri (2-tarafli)	p < 0,0001	
PFS2 (%40 olgunluk)		

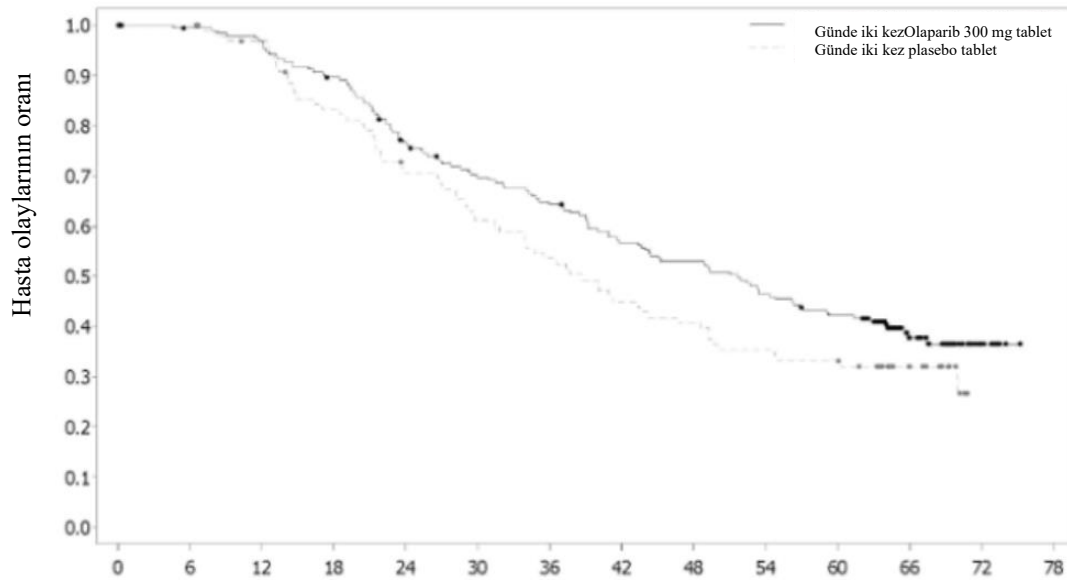
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medyan süre (%95 GA), ay	NR (24,1 – NR)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (%95 GA) ^a	0,50 (0,34 – 0,72)	
P değeri (2-terafli)	p = 0,0002	

* Multiplisite açısından kontrol edilmemiştir.

a HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değer olaparib lehinedir. Analiz önceki platin kemoterapisine verilen yanıtı (CR veya PR) ve penultimat platin bazlı kemoterapisinde hastalık progresyonuna kadar geçen süreyi (> 6 - 12 ay ve > 12 ay) eşdeğişkenler olarak içeren Cox orantılı tehlike modeli 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 tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre.

Şekil 4 SOLO2: gBRCA1/2m PSR yumurtalık kanseri hastalarında Kaplan-Meier OS grafiği (%61 olgunluk)



Risk altındaki hasta sayısı:		Randomizasyondan sonra geçen süre (ay)													
Günde iki kez Olaparib 300 mg tablet		196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Günde iki kez plasebo tablet		99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

Çalışmaya ölçülebilir hastalıkla (başlangıçta hedef lezyonlar) giren hastalar arasında Lynparza kolunda %41'lik bir objektif yanıt oranına erişilmiştir, plaseboda ise bu oran %17'yd. Çalışmaya hastalık kanıtıyla (başlangıçta hedef veya hedef dışı lezyonlar) giren ve Lynparza ile tedavi uygulanan hastaların %15,0'ı tam yanıt elde ederken plasebo alan hastalarda ise bu oran %9,1'di.

PFS analizi sırasında medyan tedavi süresi olaparib için 19,4 ay, plasebo içinse 5,6 ay şeklindeydi. Hastaların çoğu günde iki kez 300 mg şeklindeki başlangıç dozunda kalmıştır. Advers olay nedeniyle doz duraklatma, azaltma, kesme insidansı sırasıyla %45,1,%25,1 ve %10,8'di. Doz duraklatma en sık olarak tedavinin ilk 3 ayı içinde, doz azaltma ise 3-6 ayı içinde

meydana gelmiştir. Doz duraklatmaya veya doz azaltmaya neden olan en sık görülen advers olaylar anemi, bulantı ve kusmaydı.

FACT-O'ya ait TOI'da başlangıca göre meydana gelen değişiklik ile değerlendirildiği üzere, hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO) verileri, plaseboya kıyasla olaparib ile tedavi edilen hastalar için 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 over 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 over 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 araştırma amaçlı 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 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. Olaparib tedavisi sırasında ortaya çıkan progresyonun ardından olaparible yeniden tedaviye izin verilmemiştir.

BRCA1/2 mutasyonları görülen hastalar ya lokal bir test ya da Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® 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 olaparib ve plasebo kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 59 olduğu belirlenmiştir. Over kanserinin hastaların %86'sında primer tümör olduğu görülmüştür. Olaparib 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'unda ise > 6-12 ay olmuştur. Önceki platin kemoterapisine yanıt hastaların %45'inde tam, %55'inde ise kısmi olmuştur. Olaparib 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 olaparib lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme ortaya koymuştur (%95 CI 0,25 - 0,49; $p < 0,00001$; olaparible medyan 8,4 aya karşılık plaseboyla medyan 4,8 ay). Olgunluk

düzeyi %79 olan son OS analizinde (veri kesme tarihi [DCO] 9 Mayıs 2016), olaparib 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]; olaparib medyan 29,8 aya karşılık plaseboyla medyan 27,8 ay) olmuştur. Olaparib tedavisi 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 olaparib tedavisi 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 over kanseri görülen hastaların (n=136, %51,3; somatik tümör *BRCA1/2* mutasyonu tespit edilen 20 hasta dahil) olaparib idame monoterapisinden en fazla klinik fayda elde eden alt grup olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda *BRCA1/2*'nin yabancıl tipinin/anlamı belirsiz olan varyantlarının (*BRCA1/2* wt/VUS) görüldüğü hastalarda da daha düşük boyutlu olmakla birlikte bir fayda gözlenmiştir. 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 over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 4'te ve Çalışma 19'daki tüm hastalar için Tablo4 ve Şekil 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Çalışma 19'da tüm hastalar ve *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun özeti

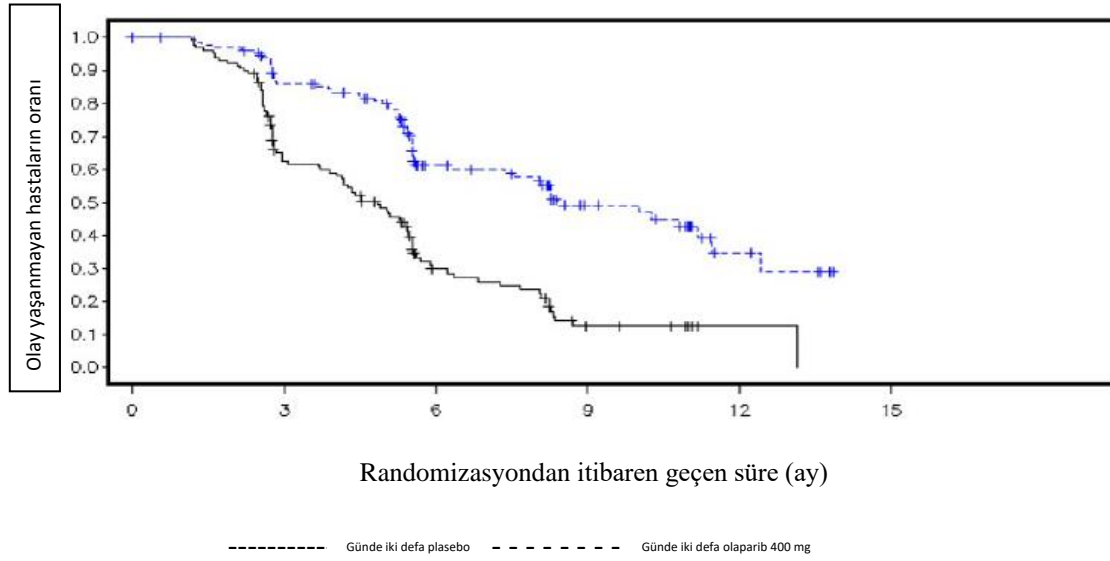
	Tüm hastalar ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutasyonlu		<i>BRCA1/2</i> wt/VUS	
	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	Plasebo
PFS – DCO 30 Haziran 2010						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (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 orantılı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

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

Şekil 4: 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 over kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 4'te ve Çalışma 19'daki tüm hastalar için Tablo 5 ve Şekil 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma 19'da tüm hastalar ve *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR over kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları 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
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.

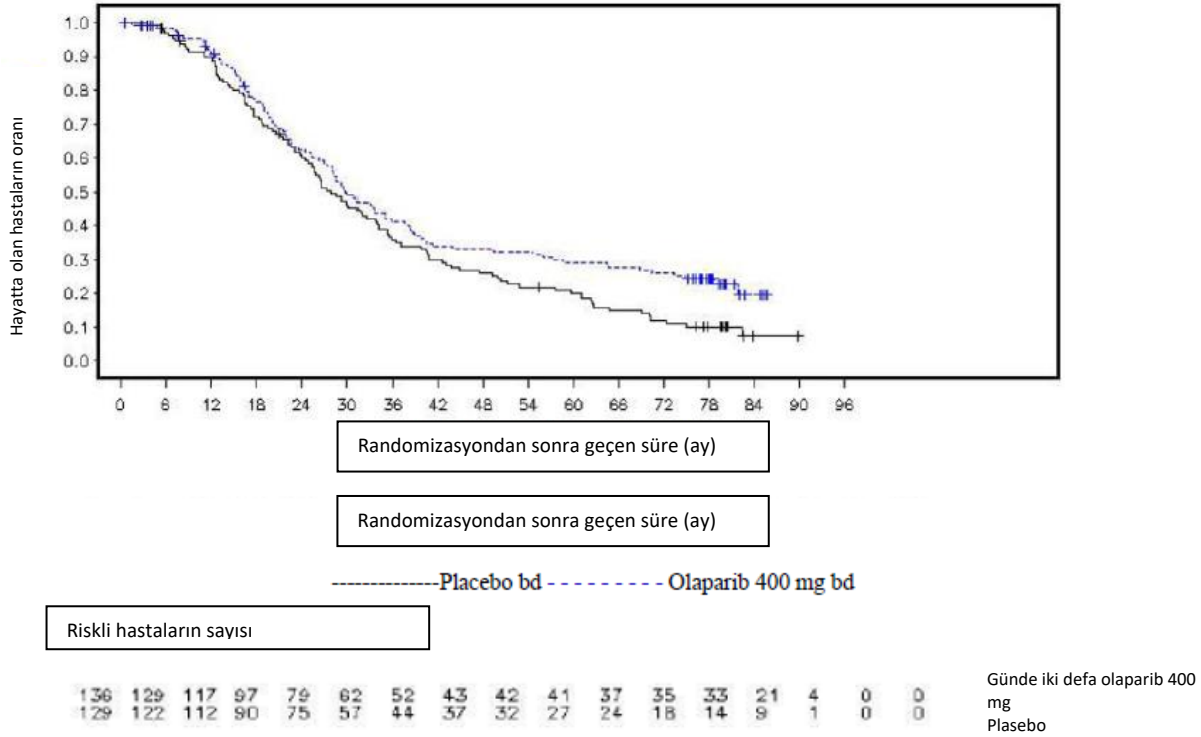
^b Tüm hastalar şu alt gruplardan oluşmaktadır: *BRCA1/2*-mutasyonu, *BRCA1/2* wt/VUS ve *BRCA1/2* durumu bilinmeyen (durumu bilinmeyen 11 hasta tabloda ayrı bir alt grup olarak gösterilmemektedir).

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

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

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

Şekil 5: 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.

TOI ve 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 over 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 klirensi, ~158 L'lik görünür dağılım hacmi ve 15 saatlik terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Çoklu dozlamaya 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 plazma proteinlerine bağlanması, klinik olarak anlamlı olan 10 µg/mL'lik konsantrasyonlarda yaklaşık %82'dir.

In vitro koşullarda olaparibin insan plazma proteinlerine 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 analiz 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 konjügasyonuna 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).

Olaparib, *in vitro* olarak UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 veya CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 veya 2E1'i çok az inhibe etmiş/hiç inhibe etmemiştir ve bu CYP enzimlerinin herhangi birinin klinik olarak anlamlı, zamana bağlı bir inhibitörü olması beklenmez. Olaparib, UGT1A1'i *in vitro* olarak inhibe etmiştir, ancak PBPK simülasyonları bunun klinik önemi olmadığını düşündürmektedir. Olaparib, *in vitro* olarak dış akım taşıyıcısı P-gp'nin bir substratıdır, ancak bunun klinik olarak anlamlı olması olası değildir (bkz. bölüm 4.5).

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

Eliminasyon:

Tek bir ¹⁴C-olaparib dozundan sonra, 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

LYNPARZA isimli ürünümüzün doz ve / veya zaman açısından etkin madde farmakokinetiğinin doğrusallığı / doğrusal olmaması durumu uygulanabilir değildir.

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 klirensi 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 klirensi 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 klirensi < 30 mL/dk) olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh sınıflandırması A) görülen hastalarda EAA %15, C_{maks} ise %13 artarken, orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child Pugh sınıflandırması B) görülen hastalarda EAA %8, C_{maks} ise %13 artmıştır. Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda Lynparza dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh sınıflandırması C) olan hastalarla ilgili veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda olaparibin farmakokinetiğini incelemek üzere herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 fertilitite 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 oluşturmayan doz düzeylerinde olaparib daha düşük embriyofetal sağkalıma, daha düşük fetal ağırlığa ve majör göz malformasyonları (örn., anoftalmi, mikroftalmi), omur/kaburga malformasyonları 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

Tablet çekirdeği

Ekstrudat yardımcı maddeleri

Kopovidon K28

Kolloidal silikon dioksit

Ekstrüzyon sonrası yardımcı maddeler

Mannitol

Sodyum stearil fumarat

Kolloidal silikon dioksit

Tablet kaplaması

Hipromelloz 2910

Makrogol 400

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 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 Yönetmelik"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

2018/637

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ