МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003716 - 110716
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Линпарза

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Линпарза

Международное непатентованное наименование: олапариб

Лекарственная форма: капсулы

СОСТАВ

Одна капсула содержит:

Активное вещество: олапариб 50 мг

Вспомогательные вещества: лаурил макрогол-32 глицериды 450 мг; *гипромеллозная оболочка капсулы:* гипромеллоза 93 мг, титана диоксид 1,8 мг, гелловая камедь 0,3 мг, калия ацетат 0,2 мг; *чернила для нанесения надписи на оболочку капсулы:* шеллак 0,1 мг*, краситель железа оксид черный 0,05 мг*, этанол q.s**, изопропанол q.s**, N-бутанол q.s**, пропиленгликоль q.s**, аммиак водный 28% q.s**.

* Расчетное количество.

** Удаляется в процессе производства.

ОПИСАНИЕ

Капсулы от белого до почти белого цвета, размер № 0, с надписью «OLAPARIB 50 mg» и логотипом AstraZeneca ( ), нанесенными черными чернилами.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01XX46

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Линпарза является мощным ингибитором ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) PARP-1, PARP-2 и PARP-3. Было показано, что Линпарза в монотерапии и в комбинации с традиционными химиотерапевтическими препаратами ингибирует рост определенных клеточных линий опухолей *in vitro* и рост опухоли *in vivo.*

Ферменты PARP требуются для эффективной репарации однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматина PARP самостоятельно видоизменилась и отделилась от ДНК для открытия доступа ферментам базовой эксцизионной репарации к месту разрыва. Когда Линпарза связывается с активным участком фермента PARP, связанного с ДНК, она предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым, блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения PARP-ДНК комплекса и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. В нормальных клетках репарация путем гомологичной рекомбинации, для которой требуются функциональные гены BRCA1 и BRCA2, эффективна при репарации этих двунитевых разрывов ДНК. При отсутствии функциональных генов BRCA1 или BRCA2 двунитевые разрывы ДНК не могут подвергнуться репарации путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого, репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с риском большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, так как они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными клетками.

На *in vivo* моделях с дефицитом BRCA, олапариб, применяемый после терапии препаратом платины, приводил к задержке прогрессирования опухоли и увеличивал общую выживаемость по сравнению с терапией только препаратом платины.

Определение мутации гена BRCA

Препарат Линпарза может быть назначен пациентам, если они имеют подтвержденную или предположительно «повреждающую» герминальную (наследственную) мутацию гена BRCA (т.е., мутацию, которая нарушает нормальное функционирование гена в клетках и тканях всего организма) или соматическую мутацию в опухолевых клетках (определяется соответствующим валидированным тестом).

Фармакокинетика

Фармакокинетика олапариба в дозе 400 мг 2 раза в сутки в капсулах характеризуется кажущимся плазменным клиренсом примерно 8,6 л/час, кажущимся объемом распределения примерно 167 л и периодом полувыведения 11,9 часов.

Абсорбция

После приема внутрь олапариба в капсулах абсорбция проходит быстро, максимальная плазменная концентрация (C_{max}) обычно достигается через 1-3 часа после приема. При многократном применении препарата равновесные экспозиции достигаются примерно через 3-4 суток, заметной кумуляции не наблюдается. Одновременный прием препарата с пищей замедлял скорость всасывания (время достижения максимальной концентрации (t_{max}) увеличивалось на 2 часа) и немного увеличивал абсорбцию олапариба (площадь под фармакокинетической кривой (AUC) увеличивалась примерно на 20%). Поэтому рекомендуется принимать препарат Линпарза, как минимум, через 1 час после еды, и воздерживаться от приема пищи в течение последующих 2 часов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

В условиях *in vitro* связывание олапариба с белками плазмы составляет примерно 82% при плазменных концентрациях, достигаемых при приеме олапариба по 400 мг 2 раза в сутки.

Метаболизм

In vitro, изофермент цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, участвующим в метаболизме олапариба. После приема внутрь ^{14}C-олапариба пациентками основная часть радиоактивности в плазме крови была обусловлена неизмененным олапарибом (70%), который являлся основным компонентом, обнаруженном в моче и кале (15% и 6% от дозы, соответственно). Метаболизм олапариба протекает интенсивно, в основном, путем окисления с образованием ряда компонентов, которые в дальнейшем подвергаются глюкуронидной или сульфатной конъюгации. До 20, 37 и 20 метаболитов выявлялось в плазме, моче и кале, соответственно, большинство из них составляли менее 1% от принятого препарата. Гидроксициклопропиловое соединение с открытым кольцом и два моноокисленных метаболита (каждый порядка 10%) являлись основными циркулирующими в крови метаболитами, при этом один из моноокисленных метаболитов также был основным метаболитом, обнаруживаемым в моче и кале (6% и 5%

радиоактивности, соответственно).

In vitro, олапариб не ингибировал или вызывал минимальное ингибирование изоферментов цитохрома CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1, и не предполагается, что он будет являться клинически значимым, зависимым от времени, ингибитором любого из изоферментов цитохрома P450. Результаты исследований *in vitro* также показали, что олапариб не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP или MRP2 и не является ингибитором OATP1B3, OAT1 или MRP2.

Выведение

После однократного приема ^{14}C-олапариба примерно 86% общей радиоактивности выводилось в течение 7 дней, примерно 44% почками и 42% через кишечник. В основном, принятый препарат выводился в виде метаболитов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Влияние нарушения функции почек на экспозицию олапариба не изучалось. Олапариб можно назначать пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина > 50 мл/мин). Данные о применении олапариба у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина < 50 мл/мин) или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) ограничены.

Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени на экспозицию олапариба не изучалось. Поэтому применение олапариба у пациентов с нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина в сыворотке более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы) противопоказано.

Пожилой возраст

Данные о применении олапариба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены. Популяционный анализ имеющихся данных не обнаружил связи между плазменными концентрациями олапариба и возрастом пациентов.

Масса тела

Отсутствуют данные у пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2) или

с дефицитом массы тела (ИМТ < 18 кг/м^2). Популяционный анализ имеющихся данных не подтверждает влияния массы тела пациента на плазменные концентрации олапариба.

Расовая принадлежность

Данных для оценки потенциального влияния расовой принадлежности на параметры фармакокинетики олапариба недостаточно, так как опыт клинического применения препарата основывается, главным образом, на пациентах европеоидной расы (94% пациентов, включенных в популяционный анализ, были европеоидной расы). При анализе имеющихся ограниченных данных не отмечено явных этнических различий параметров фармакокинетики олапариба у японских пациентов и пациентов европеоидной расы.

Дети

Исследования фармакокинетики олапариба у детей не проводились.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Поддерживающая монотерапия при платиночувствительном рецидиве серозного эпителиального рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с наличием герминальной (наследственной) мутации гена BRCA и/или соматической мутации гена BRCA (возникшей в клетках опухоли) у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащий режим химиотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из компонентов препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата).
- Нарушение функции почек средней и тяжелой степени.
- Нарушение функции печени (повышение концентрации билирубина в сыворотке более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы)
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A и ингибиторами P-gp.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у женщин

У женщин репродуктивного возраста следует исключить беременность до начала терапии и избегать беременности во время терапии. Тест на беременность следует выполнять всем женщинам в пременопаузе перед началом лечения. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза. Учитывая возможность лекарственного взаимодействия олапариба и гормональных контрацептивов, во время терапии следует рассмотреть возможность использования дополнительного негормонального метода контрацепции и регулярно проводить тест на беременность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия».

Беременность

В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность, включая серьёзные тератогенные эффекты и влияние на эмбриофетальную выживаемость у самок крыс при более низких системных экспозициях препарата, чем системные экспозиции у людей при применении олапариба в терапевтических дозах. Отсутствуют данные об использовании олапариба у беременных женщин, однако, исходя из механизма действия олапариба, препарат Линпарза не следует применять во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, которые не используют надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза.

Период грудного вскармливания

Не проводились исследования экскреции олапариба в грудное молоко животных. Неизвестно, выделяется ли олапариб или его метаболиты в грудное молоко женщин. Прием препарата Линпарза противопоказан в период грудного вскармливания; учитывая фармакологические свойства препарата, грудное вскармливание противопоказано в течение 1 месяца после последнего приема препарата (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Отсутствуют клинические данные о влиянии препарата на фертильность. В исследованиях

на животных не наблюдалось влияния препарата на оплодотворение, но выявлено нежелательное влияние на эмбриофетальную выживаемость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию препаратом Линпарза следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами.

У пациентов должна быть подтверждена мутация гена BRCA – герминальная (наследственная) или соматическая (в клетках опухоли) до начала применения препарата Линпарза. Определение мутации BRCA необходимо проводить в квалифицированной лаборатории с помощью валидированного теста (см. раздел «Фармакодинамика»). Данные о применении препарата Линпарза у пациентов с соматической мутацией гена BRCA ограничены (см. раздел «Фармакодинамика»). Пациентам с мутациями гена BRCA следует провести генетическое консультирование согласно местным стандартам лечения.

Способ применения

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая, не растворяя и не открывая их. В связи с влиянием пищи на абсорбцию олапариба следует принимать препарат, как минимум, через 1 час после еды и воздержаться от еды в течение, как минимум, 2 часов после приема препарата.

Дозы

Рекомендуемая доза препарата Линпарза составляет 400 мг (8 капсул) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 800 мг. Пациенты должны начать поддерживающую терапию препаратом Линпарза не позднее 8 недель после завершения курса химиотерапии, содержащей препарат платины. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания. Отсутствуют данные о возобновлении терапии препаратом Линпарза после последующего рецидива.

Пропуск приема дозы препарата

В случае пропуска дозы следует принять следующую обычную дозу препарата в обычное время.

Коррекция дозы препарата

Лечение можно приостановить для купирования нежелательных реакций, таких как

тошнота, рвота, диарея и анемия, и рассмотреть возможность снижения дозы препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 200 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 400 мг.

Если требуется дальнейшее снижение дозы препарата, дозу можно уменьшить до 100 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 200 мг.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Данные о применении олапариба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние нарушения функции почек на экспозицию препарата Линпарза не изучалось. Препарат Линпарза можно назначать пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина > 50 мл/мин). Данные о применении препарата Линпарза у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина < 50 мл/мин) или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) ограничены, поэтому применение препарата у таких пациентов противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на экспозицию препарата Линпарза не изучалось. Поэтому применение препарата Линпарза у пациентов с нарушением функции печени (повышение концентрации билирубина в сыворотке более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы) противопоказано, так как эффективность и безопасность олапариба у таких пациентов не установлена.

Пациенты не европеоидной расы

Клинические данные о применении препарата Линпарза у пациентов не европеоидной расы ограничены. Однако не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от этнического происхождения пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с объективным статусом от 2 до 4

Клинические данные о применении препарата Линпарза у пациентов у пациентов с

объективным статусом от 2 до 4 очень ограничены.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Линпарза у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

Монотерапия олапарибом ассоциировалась с нежелательными реакциями обычно слабой или умеренной степени тяжести (1 или 2 степени по Общей классификации терминологии нежелательных явлений (CTCAE)), не требующими прекращения терапии. Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований у пациентов, получавших монотерапию олапарибом (≥ 10%), были тошнота, рвота, диарея, диспепсия, утомляемость, головная боль, извращение вкуса, снижение аппетита, головокружение, анемия, нейтропения, лимфопения, увеличение среднего объема эритроцитов и повышение концентрации креатинина.

Перечень нежелательных реакций

В Таблице 1 приведены нежелательные реакции, выявленные у пациентов, получавших монотерапию препаратом Линпарза в завершенных клинических исследованиях. Нежелательные реакции представлены с использованием предпочтительных терминов по классам систем и органов и с указанием абсолютной частоты. Частота возникновения реакций представлена в следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000).

Таблица 1. *Нежелательные реакции на препарат Линпарза, выявленные в клинических исследованиях монотерапии*

	Нежелательные реакции	
Класс систем и органов	**Частота реакций всех степеней CTCAE**	**Частота реакций 3 и выше степеней CTCAE**
Нарушения метаболизма и питания	**Очень часто** Снижение аппетита	**Нечасто** Снижение аппетита

	Нежелательные реакции	
Класс систем и органов	**Частота реакций всех степеней CTCAE**	**Частота реакций 3 и выше степеней CTCAE**
Нарушения со стороны нервной системы	**Очень часто** Головная боль, головокружение, извращение вкуса	**Нечасто** Головная боль, головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**Очень часто** Тошнота, рвота, диарея, диспепсия **Часто** Боль в верхней части живота, стоматит	**Часто** Тошнота, рвота, диарея **Нечасто** Боль в верхней части живота, стоматит
Общие нарушения и реакции в месте введения	**Очень часто** Утомляемость (включая астению)	**Часто** Утомляемость (включая астению)
Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований	**Очень часто** Анемия (снижение концентрации гемоглобина) [1, 2], нейтропения (снижение абсолютного количества нейтрофилов) [1, 2], лимфопения (снижение количества лимфоцитов) [1, 2], повышение концентрации креатинина в крови [1, 4], увеличение среднего объема эритроцитов [1, 3] **Часто** Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов) [1, 2]	**Очень часто** Анемия (снижение концентрации гемоглобина) [1, 2], лимфопения (снижение количества лимфоцитов) [1, 2] **Часто** Нейтропения (снижение абсолютного количества нейтрофилов) [1, 2], тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов) [1, 2] **Нечасто** Повышение концентрации креатинина в крови [1, 4]

[1] Приведена частота отклонений результатов лабораторных исследований, а не отмеченных нежелательных реакций.

[2] Снижение концентрации гемоглобина, абсолютного количества нейтрофилов,

количества тромбоцитов и лимфоцитов были 2 степени CTCAE или выше.

[3] Увеличение среднего объема эритроцитов выше верхней границы нормы от исходного значения. Показатель возвращался в норму после прекращения терапии, без клинических последствий.

[4] Данные из двойного слепого плацебоконтролируемого исследования показали, что медиана увеличения (изменение в процентах от исходного значения) до 23% остается постоянной во времени; после отмены терапии показатель возвращается к исходному значению без явных клинических последствий. У 90% пациентов исходно была 0 степень CTCAE, а у 10% больных – 1 степень CTCAE.

Описание некоторых нежелательных реакций

Проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта часто отмечаются на фоне терапии олапарибом, обычно представлены явлениями 1 или 2 степени CTCAE и являются периодическими. Эти явления могли купироваться приостановкой терапии, снижением дозы препарата и/или сопутствующими лекарственными препаратами (например, противорвотными средствами). Профилактический прием противорвотных средств не требуется.

Анемия и другие явления гематологической токсичности обычно были 1 или 2 степени CTCAE, однако, отмечено и развитие явлений 3 и более высоких степеней CTCAE. Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии, и затем – периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения.

Дети

Исследования с участием детей не проводились.

Другие особые группы пациентов

Данные о применении препарата у пожилых пациентов (возраст ≥ 75 лет) и пациентов не европеоидной расы ограничены.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки препарата Линпарза не установлены, специфическая терапия

отсутствует. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.

Фармакодинамические взаимодействия

Клинические исследования олапариба в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами, включая препараты, повреждающие ДНК, свидетельствуют о потенцировании и удлинении миелосупрессивной токсичности. Доза препарата Линпарза, рекомендуемая в качестве монотерапии, не подходит для комбинированного применения с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами.

Не изучалось комбинированное применение олапариба с вакцинами или иммуносупрессивными препаратами. Поэтому, в случае применения этих препаратов в комбинации с олапарибом следует соблюдать осторожность и внимательно контролировать состояние пациентов.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других препаратов на олапариб

Метаболический клиренс олапариба происходит преимущественно с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4/5. Клинические исследования по изучению взаимодействия с известными ингибиторами или индукторами CYP3A не проводились. Поэтому рекомендуется избегать одновременного применения олапариба с известными мощными ингибиторами этих изоферментов (например, итраконазол, телитромицин, кларитромицин, усиленные ингибиторы протеазы, индинавир, саквинавир, нелфинавир, боцепревир, телапревир) или индукторами (например, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, карбамазепин, невирапин и препараты зверобоя продырявленного) (см. раздел «Особые указания»).

In vitro олапариб является субстратом эффлюксного переносчика P-gp. Клинические исследования, оценивающие влияние известных ингибиторов и индукторов P-gp на олапариб, не проводились.

Влияние олапариба на другие препараты

Олапариб может подавлять изофермент цитохрома CYP3A4 *in vitro*, и нельзя исключить возможность повышения экспозиции субстратов этого изофермента *in vivo*. Поэтому,

следует с осторожностью применять субстраты CYP3A4 в комбинации с олапарибом, особенно препараты с малой широтой терапевтического действия (например, симвастатин, цизаприд, циклоспорин, алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролимус, такролимус и кветиапин).

Неизвестно может ли олапариб индуцировать изоферменты CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и P-gp. Поэтому нельзя исключать, что олапариб при совместном применении может снижать экспозицию субстратов этих метаболических ферментов и белка-переносчика. Эффективность гормональных контрацептивов может снижаться при совместном применении с олапарибом (смотрите также разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»).

В условиях *in vitro* олапариб может ингибировать P-gp; также было показано ингибирование BRCP, OATP1B1, OCT1 и OCT2. Нельзя исключать, что олапариб может увеличивать экспозицию субстратов P-gp (например, статины, дигоксин, дабигатран, колхицин), BRCP (например, метотрексат, розувастатин, сульфасалазин), OATP1B1 (например, бозентан, глибенкламид, репаглинид, статины и валсартан), OCT1 (например, метформин), OCT2 (например, сывороточный креатинин). В частности, следует с осторожностью назначать олапариб одновременно с любым препаратом из группы статинов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гематологическая токсичность

Гематологическая токсичность зарегистрирована у пациентов, получавших олапариб, включая клинические диагнозы и/или лабораторные отклонения слабой или умеренной степени (1 или 2 степени CTCAE) – анемия, нейтропения, тромбоцитопения и лимфопения. Пациенты не должны начинать терапию препаратом Линпарза, пока их состояние не восстановится после гематологической токсичности, вызванной предшествующей противоопухолевой терапией (концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов и количество нейтрофилов должны быть в пределах нормы или 1 степени CTCAE). Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии и затем – периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения.

Если у пациента возникла тяжелая гематологическая токсичность или необходимость частых гемотрансфузий, терапию препаратом Линпарза следует приостановить и провести

соответствующее гематологическое обследование. Если отклонения от нормы гематологических показателей сохраняются спустя 4 недели после прекращения приема препарата Линпарза, рекомендуется провести исследование костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.

Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз

Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ) отмечены у малого количества пациентов, получавших препарат Линпарза в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами; большинство случаев завершились летальным исходом. Длительность терапии олапарибом у пациентов с развившимся впоследствии МДС/ОМЛ колебалась от < 6 месяцев до > 2 лет. Случаи представляли собой типичный вторичный МДС/ОМЛ, связанный с противоопухолевой терапией. У всех пациентов были предрасполагающие факторы для развития МДС/ОМЛ; большинство случаев МДС/ОМЛ наблюдалось у носителей герминальной (наследственной) мутации гена BRCA (gBRCA), и у некоторых пациентов в анамнезе отмечены рак или дисплазия костного мозга. Все пациенты ранее получали химиотерапию, содержащую препарат платины, и многие также получали другие препараты, повреждающие ДНК, и лучевую терапию. При подтверждении наличия МДС/ОМЛ во время терапии препаратом Линпарза рекомендуется назначить больному соответствующую терапию. Если рекомендуется дополнительная противоопухолевая терапия, то прием препарата Линпарза следует прекратить и не назначать в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Пневмонит

Пневмонит зарегистрирован у небольшого числа пациентов, получавших олапариб, и некоторые случаи имели летальный исход. Сообщения о пневмоните не имели клинической закономерности и характеризовались наличием предрасполагающих факторов (рак и/или метастазы в легкие, фоновое заболевание легких, курение в анамнезе и/или предшествующая химиотерапия и лучевая терапия). Если у пациента отмечены новые симптомы или ухудшение имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы, такие как одышка, кашель и лихорадка, или выявлены изменения при рентгенологическом исследовании, то терапию препаратом Линпарза следует приостановить и незамедлительно провести обследование. При подтверждении диагноза пневмонит терапию препаратом Линпарза следует прекратить и назначить

соответствующее лечение.

Эмбриофетальная токсичность

Вследствие своего механизма действия (ингибирование PARP) олапариб может вызвать нарушение развития плода в случае приема препарата беременной женщиной. Доклинические исследования показали, что олапариб оказывал неблагоприятное влияние на эмбриофетальную выживаемость у крыс и индуцировал развитие значительных дефектов у плода при экспозициях ниже ожидаемых у человека при применении препарата в рекомендуемой дозе 400 мг 2 раза в сутки.

Беременность/ контрацепция

Препарат Линпарза противопоказан во время беременности. Его не следует применять у женщин репродуктивного возраста, которые не используют надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Следует избегать применения олапариба одновременно с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A (см. раздел «Применение с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Если пациенту, уже получающему олапариб, требуется терапия ингибитором изоферментов цитохрома CYP3A или ингибитором P-gp, то рекомендуется внимательно контролировать нежелательные явления, связанные с олапарибом, и купировать эти явления путем снижения дозы.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

При применении препарата Линпарза может возникать астения, утомляемость и головокружение; пациентам с такими симптомами следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы, 50 мг

По 112 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с системой защиты от детей; по 4 флакона с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

ХРАНЕНИЕ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

18 месяцев.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD, Великобритания

AstraZeneca UK Limited, United Kingdom

2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Патеон Фармасьютикалс Инк., США

2110 Ист Гелбрайт Роад, Цинциннати, Огайо 45237-1625, США

Patheon Pharmaceuticals Inc., USA

2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625, USA

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА), УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА) И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир, SK10 2NA, Великобритания

AstraZeneca UK Limited, United Kingdom

Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom

Дополнительная информация предоставляется по требованию:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и
ООО АстраЗенека Фармасьютикалз
125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
тел. +7 (495) 799 56 99
факс: +7 (495) 799 56 98

Линпарза – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.
© AstraZeneca 2015

Руководитель группы регуляторной поддержки новых препаратов

Подпись

Раскуражев А.Б.
ФИО