МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003716 - 070817
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Линпарза**
наименование лекарственного препарата

**Капсулы 50 мг**
лекарственная форма, дозировка

**Патеон Фармасьютикалс Инк., США**
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 07 08 17 20___ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Фармакокинетика**<br>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.<br><br>*Абсорбция*<br>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 | **Фармакокинетика**<br>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.<br><br>*Абсорбция*<br>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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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»).<br><br>*Распределение*<br>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.<br><br>*Метаболизм*<br>*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 | 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»).<br><br>*Распределение*<br>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. Степень связывания олапариба с человеческим сывороточным альбумином средняя (порядка 55%), без достижения насыщения, а с кислым альфа-1 гликопротеином – слабая (порядка 35%).<br><br>*Метаболизм*<br>*In vitro*, изофермент цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом, участвующим в метаболизме олапариба (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). После приема внутрь $^{14}$C-олапариба пациентками основная часть радиоактивности в плазме крови была обусловлена неизмененным олапарибом (70%), который являлся основным компонентом, обнаруженным в моче и кале (15% и 6% от дозы, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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).<br>*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.<br><br>*Выведение*<br>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. | 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).<br>*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 данных 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. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***<br>*Нарушение функции почек*<br>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.<br><br>*Нарушение функции печени*<br>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.<br><br>*Пожилой возраст*<br>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.<br><br>*Масса тела* | *Выведение*<br>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.<br><br>***Фармакокинетика у особых групп пациентов***<br>*Нарушение функции почек*<br>У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) было отмечено повышение AUC на 24% и $C_{max}$ на 15% по сравнению с пациентами с неизмененной функцией почек. Коррекция дозы препарата пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.<br>У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 31-50 мл/мин) было отмечено повышение AUC на 44% и $C_{max}$ на 26% по сравнению с пациентами с неизмененной функцией почек. Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести требуется коррекция дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).<br>Данные о применении олапариба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) отсутствуют. |

| **Старая редакция** | **Новая редакция** |
|---|---|
| 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.<br><br>*Расовая принадлежность*<br>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.<br><br>*Дети*<br>Исследования фармакокинетики олапариба у детей не проводились. | *Нарушение функции печени*<br>У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) было отмечено увеличение AUC на 15% и $C_{max}$ на 13% по сравнению с пациентами с неизмененной функцией печени. Коррекция дозы препарата Линпарза пациентам с нарушением функции печени легкой степени не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Применение препарата Линпарза у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалось.<br><br>*Пожилой возраст*<br>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.<br><br>*Масса тела*<br>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.<br><br>*Расовая принадлежность*<br>Данных для оценки потенциального влияния |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | 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.<br><br>*Дети*<br>Исследования фармакокинетики олапариба у детей не проводились. |
| **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**<br>• Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из компонентов препарата.<br>• Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата).<br>• Нарушение функции почек средней и тяжелой степени.<br>• Нарушение функции печени (повышение концентрации билирубина в сыворотке более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы)<br>• Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). | **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**<br>• Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из компонентов препарата.<br>• Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата).<br>• Нарушение функции почек тяжелой степени.<br>• Нарушение функции печени средней и тяжелой степени<br>• Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). |
| **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ** | **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** | **И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** |
| *Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у женщин* | *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»). | 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. Поскольку нельзя исключить, что олапариб может снижать экспозицию субстратов CYP3A посредством индукции этих изоферментов, эффективность гормональных контрацептивов может снижаться при их совместном приеме с олапарибом. Поэтому 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* | *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 | В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность, включая серьёзные |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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.<br><br>*Период грудного вскармливания*<br>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»).<br><br>*Фертильность*<br>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. | 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.<br><br>*Период грудного вскармливания*<br>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»).<br><br>*Фертильность*<br>Отсутствуют клинические данные о влиянии препарата на фертильность. В исследованиях на животных не наблюдалось влияния препарата на оплодотворение, но выявлено |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | нежелательное влияние на эмбриофетальную выживаемость. |
| **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**<br>Терапию препаратом Линпарза следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами.<br>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.<br><br>**Способ применения**<br>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. | **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**<br>Терапию препаратом Линпарза следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами.<br>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.<br><br>**Способ применения**<br>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. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Дозы**<br>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.<br><br>***Пропуск приема дозы препарата***<br>В случае пропуска дозы следует принять следующую обычную дозу препарата в обычное время.<br><br>***Коррекция дозы препарата***<br>Лечение можно приостановить для купирования нежелательных реакций, таких как тошнота, рвота, диарея и анемия, и рассмотреть возможность снижения дозы препарата (см. раздел «Побочное действие»).<br>Рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 200 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 400 мг.<br>Если требуется дальнейшее снижение дозы препарата, дозу можно уменьшить до 100 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 200 мг. | **Дозы**<br>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.<br><br>*Пропуск приема дозы препарата*<br>В случае пропуска дозы следует принять следующую обычную дозу препарата в обычное время.<br><br>*Коррекция дозы препарата при нежелательных реакциях*<br>Лечение можно приостановить для купирования нежелательных реакций, таких как тошнота, рвота, диарея и анемия, и рассмотреть возможность снижения дозы препарата (см. раздел «Побочное действие»).<br>Рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 200 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 400 мг.<br>Если требуется дальнейшее снижение дозы препарата, дозу можно уменьшить до 100 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Пациенты пожилого возраста*<br>Коррекция начальной дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Данные о применении олапариба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.<br><br>*Пациенты с нарушением функции почек*<br>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.<br><br>*Пациенты с нарушением функции печени*<br>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 | дозе 200 мг.<br><br>*Коррекция дозы препарата при совместном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A*<br>Совместное применение мощных и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A с олапарибом не рекомендуется, следует рассмотреть назначение других препаратов. При необходимости терапии мощными или умеренными ингибиторами CYP3A на фоне терапии олапарибом, доза олапариба должна быть уменьшена. Рекомендуемая уменьшенная доза олапариба при совместном применении с мощным ингибитором CYP3A составляет 150 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 300 мг, а при совместном применении с умеренным ингибитором CYP3A – 200 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 400 мг (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия» и «Особые указания»).<br><br>*Пациенты пожилого возраста*<br>Коррекция начальной дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Данные о применении олапариба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.<br><br>*Пациенты с нарушением функции почек* |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| установлена.<br><br>*Пациенты не европеоидной расы*<br>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»).<br><br>*Пациенты с объективным статусом от 2 до 4*<br>Клинические данные о применении препарата Линпарза у пациентов у пациентов с объективным статусом от 2 до 4 очень ограничены.<br><br>*Дети*<br>Безопасность и эффективность препарата Линпарза у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют. | Рекомендуемая доза препарата Линпарза для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 31-50 мл/мин) составляет 300 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).<br>Коррекция дозы препарата Линпарза пациентам с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина – 51-80 мл/мин) не требуется.<br>Данные о применении препарата Линпарза у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) отсутствуют, поэтому применение препарата у таких пациентов противопоказано.<br><br>*Пациенты с нарушением функции печени*<br>Коррекция дозы препарата Линпарза у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).<br>Применение препарата Линпарза у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени противопоказано, так как эффективность и безопасность олапариба у таких пациентов не установлены.<br><br>*Пациенты не европеоидной расы*<br>Клинические данные о применении препарата Линпарза у пациентов не европеоидной расы ограничены. Однако не требуется корректировать дозу препарата в |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | зависимости от этнического происхождения пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).<br><br>*Пациенты с объективным статусом от 2 до 4*<br>Клинические данные о применении препарата Линпарза у пациентов у пациентов с объективным статусом от 2 до 4 очень ограничены.<br><br>*Дети*<br>Безопасность и эффективность препарата Линпарза у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют. |
| **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**<br>Исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.<br>**Фармакодинамические взаимодействия**<br>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.<br>Не изучалось комбинированное применение | **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**<br>**Фармакодинамические взаимодействия**<br>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.<br>Не изучалось комбинированное применение олапариба с вакцинами или иммуносупрессивными препаратами. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| олапариба с вакцинами или иммуносупрессивными препаратами. Поэтому, в случае применения этих препаратов в комбинации с олапарибом следует соблюдать осторожность и внимательно контролировать состояние пациентов.<br><br>**Фармакокинетические взаимодействия**<br>***Влияние других препаратов на олапариб***<br>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»).<br>*In vitro* олапариб является субстратом эффлюксного переносчика P-gp. Клинические исследования, оценивающие влияние известных ингибиторов и | Поэтому, в случае применения этих препаратов в комбинации с олапарибом следует соблюдать осторожность и внимательно контролировать состояние пациентов.<br><br>**Фармакокинетические взаимодействия**<br>***Влияние других препаратов на олапариб***<br>Метаболический клиренс олапариба происходит преимущественно с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4/5. В исследовании взаимодействия было показано снижение $C_{max}$ олапариба на 71% (отношение показателей: 0,29; 90% доверительный интервал (ДИ): 0,24-0,33) и среднего значения AUC на 87% (отношение показателей: 0,13; 90% доверительный интервал (ДИ): 0,11-0,16) при одновременном применении с рифампицином, известным индуктором CYP3A. Поэтому совместное применение известных мощных индукторов этого изофермента (например, фенитоин, рифампицин, рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал и препараты зверобоя продырявленного) с олапарибом не рекомендуется, поскольку эффективность олапариба может существенно снизиться. Степень влияния индукторов (от умеренных до мощных) (например, эфавиренз, рифабутин) на экспозицию олапариба не установлена, поэтому совместное применение олапариба с этими препаратами |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| индукторов P-gp на олапариб, не проводились.<br><br>***Влияние олапариба на другие препараты***<br>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).<br>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»).<br>В условиях *in vitro* олапариб может ингибировать P-gp; также было показано ингибирование BRCP, OATP1B1, OCT1 и OCT2. Нельзя исключать, что олапариб | также не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).<br>В исследовании по изучению влияния итраконазола, известного ингибитора CYP3A, было показано, что его совместное применение с олапарибом приводило к повышению $C_{max}$ олапариба в 1,42 раза (90% ДИ: 1,33-1,52) и среднего значения AUC в 2,7 раза (90% ДИ: 2,44-2,97). Поэтому применение известных мощных (например, итраконазол, телитромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром, кобистатом, боцепревиром или телапревиром) или умеренных ингибиторов этого изофермента (например, эритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил) совместно с олапарибом не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). При необходимости терапии мощными или умеренными ингибиторами CYP3A на фоне терапии олапарибом, доза олапариба должна быть уменьшена. Рекомендованная уменьшенная доза олапариба при совместном применении с мощным ингибитором CYP3A составляет 150 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 300 мг, а при совместном применении с умеренным ингибитором CYP3A – 200 мг 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 400 мг (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Во время терапии олапарибом также не рекомендуется |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. | употреблять грейпфрутовый сок.<br>*In vitro* олапариб является субстратом эффлюксного переносчика P-gp, и поэтому ингибиторы P-gp могут повышать экспозицию олапариба при их совместном приеме (см. раздел «Особые указания»).<br><br>***Влияние олапариба на другие препараты***<br>Олапариб подавляет изофермент цитохрома CYP3A4 *in vitro и,* предположительно, является слабым ингибитором изофермента CYP3A *in vivo*. Поэтому, следует с осторожностью применять препараты, являющиеся чувствительными субстратами CYP3A, а также препараты с малой широтой терапевтического действия (например, симвастатин, цизаприд, циклоспорин, алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролимус, такролимус и кветиапин) совместно с олапарибом. Необходимо проводить соответствующее клиническое наблюдение за пациентами, принимающими совместно с олапарибом препараты, являющиеся субстратами CYP3A с малой широтой терапевтического действия.<br>Олапариб способен индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, при этом наиболее вероятно клинически значимое индуцирование CYP2B6. Нельзя исключить, что олапариб индуцирует CYP2C9, CYP2C19 и P-gp. Поэтому олапариб при совместном применении может снижать экспозицию субстратов этих |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | 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»).<br>В условиях *in vitro* олапариб может ингибировать P-gp (концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) – 76 мкмоль). Поэтому нельзя исключить, что олапариб может вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия с субстратами P-gp (например, симвастатин, правастатин, дабигатран, дигоксин, колхицин). Необходимо проводить соответствующее клиническое наблюдение за пациентами, принимающими такие препараты совместно с олапарибом.<br>В условиях *in vitro* олапариб также может ингибировать OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 и MATE2K. Не исключено, что олапариб может увеличивать экспозицию субстратов OATP1B1 (например, бозентан, глибенкламид, репаглинид, статины и валсартан), OCT1 (например, метформин), OCT2 (например, сывороточный креатинин), OAT3 (например, фуросемид и метотрексат), MATE1 (например, метформин) и MATE2K (например, метформин). В частности, следует с осторожностью назначать олапариб одновременно с любым |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | препаратом из группы статинов. |
| **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**<br>**Гематологическая токсичность**<br>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.<br>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 | **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**<br>**Гематологическая токсичность**<br>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.<br>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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Линпарза, рекомендуется провести исследование костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.<br><br>**Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз**<br>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 | после прекращения приема препарата Линпарза, рекомендуется провести исследование костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.<br><br>**Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз**<br>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. Описанные 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 |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| назначить больному соответствующую терапию. Если рекомендуется дополнительная противоопухолевая терапия, то прием препарата Линпарза следует прекратить и не назначать в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.<br><br>**Пневмонит**<br>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.<br><br>**Эмбриофетальная токсичность**<br>Вследствие своего механизма действия | 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.<br><br>**Пневмонит**<br>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.<br><br>**Эмбриофетальная токсичность** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| (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. | 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**<br>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»). | **Беременность/ контрацепция**<br>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**<br>Следует избегать применения олапариба одновременно с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A (см. раздел «Применение с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).<br>Если пациенту, уже получающему олапариб, требуется терапия ингибитором | **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**<br>Совместное применение мощных и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A с олапарибом не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). При необходимости терапии мощными или |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| изоферментов цитохрома CYP3A или ингибитором P-gp, то рекомендуется внимательно контролировать нежелательные явления, связанные с олапарибом, и купировать эти явления путем снижения дозы. | умеренными ингибиторами CYP3A на фоне терапии олапарибом, доза олапариба должна быть уменьшена (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).<br>Совместное применение мощных и умеренных индукторов изофермента CYP3A с олапарибом не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). При назначении мощного или умеренного индуктора изофермента CYP3A пациенту, получающему олапариб, эффективность олапариба может существенно снизиться (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).<br>Если пациенту, уже получающему олапариб, требуется терапия ингибитором P-gp, рекомендуется внимательно контролировать нежелательные явления, связанные с олапарибом, и купировать эти явления путем снижения дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). |
| **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**<br>АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания | **НАИМЕНОВАНИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ (ВЛАДЕЛЬЦА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**<br>АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания<br>1 Френсис Крик Авеню, Кембридж |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD, Великобритания<br>*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*<br>*2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom* | Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA<br>*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*<br>*1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA* |
| **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>Патеон Фармасьютикалс Инк., США<br>2110 Ист Гелбрайт Роад, Цинциннати, Огайо 45237-1625, США<br>*Patheon Pharmaceuticals Inc., USA*<br>*2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625, USA* | **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**<br>Патеон Фармасьютикалс Инк., США<br>2110 Ист Гелбрайт Роад, Цинциннати, Огайо 45237-1625, США<br>*Patheon Pharmaceuticals Inc., USA*<br>*2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625, USA* |
| **ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА), УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА) И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**<br>АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания<br>Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир, SK10 2NA, Великобритания<br>*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*<br>*Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom* | **ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА), УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА) И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**<br>АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания<br>Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир, SK10 2NA, Великобритания<br>*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*<br>*Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom* |
| **Дополнительная информация предоставляется по требованию:**<br>Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз<br>125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1<br>тел. +7 (495) 799 56 99 | **Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:**<br>Представительство АстраЗенека ЮК |

| **Старая редакция** | **Новая редакция** |
|---|---|
| факс: +7 (495) 799 56 98<br><br>Линпарза – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.<br>© AstraZeneca 2015 | Лимитед, Великобритания, в г. Москве<br>и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз<br>125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1<br>тел. +7495 7995699<br>факс +7495 7995698<br><br>Линпарза – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.<br>© AstraZeneca 2015-2016 |

Руководитель группы регуляторной поддержки зарегистрированных препаратов _____ Снегирева П.Б.

подпись ФИО