

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Линпарза, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Линпарза, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: олапариб.

Линпарза, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг олапариба.

Линпарза, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг олапариба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Линпарза, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до темно-желтого цвета, с гравировкой «ОР 100» на одной стороне.

Линпарза, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от зеленого до зелено-серого цвета, с гравировкой «ОР 150» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Рак яичников

Препарат Линпарза показан для:

- поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии;
- поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени

злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию.

Препарат Линпарза в комбинации с бевацизумабом показан для:

- поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности при наличии дефицита гомологичной рекомбинации (HRD-положительного статуса) в опухоли у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом (см. раздел 5.1).

Рак молочной железы

Препарат Линпарза показан для:

- адъювантной терапии раннего HER2-негативного рака молочной железы высокого риска у взрослых пациентов с мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию;
- монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Аденокарцинома поджелудочной железы

Препарат Линпарза показан для:

- поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии.

Рак предстательной железы

Препарат Линпарза показан для:

- монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными и/или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR), например *BRCA1/2*, у взрослых пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами (см. раздел 5.1).

Препарат Линпарза в комбинации с абиратероном и преднизолоном показан для:

- терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Линпарза должен назначать врач и применяться под наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Определение мутаций генов *BRCA*, других генов *HRR* и геномной нестабильности

Определение мутаций следует проводить в квалифицированной лаборатории с помощью валидированного теста.

*Поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного рака яичников с мутациями в генах *BRCA**: у пациенток должна быть подтверждена мутация генов *BRCA* – герминальная или соматическая – до начала применения препарата Линпарза.

*Поддерживающая терапия первой линии при *HRD*-положительном распространенном раке яичников в комбинации с бевацизумабом*: перед началом лечения препаратом Линпарза в комбинации с бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии первой линии эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака у пациенток должны быть подтверждены патогенные или вероятно патогенные мутации генов *BRCA1/2* и/или геномная нестабильность, определенные с помощью валидированного теста (см раздел 5.1).

*Адъювантная терапия раннего *HER2*-негативного рака молочной железы высокого риска с мутациями в генах *BRCA**: у пациенток должна быть подтверждена мутация в генах *BRCA* – герминальная или соматическая – до начала применения препарата Линпарза.

*Метастатический *HER2*-негативный рак молочной железы*: у пациентов должна быть подтверждена герминальная мутация генов *BRCA* до начала применения препарата Линпарза.

Поддерживающая терапия метастатической аденокарциномы поджелудочной железы после терапии первой линии: у пациентов должна быть подтверждена герминальная мутация генов *BRCA* до начала применения препарата Линпарза.

*Монотерапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы при наличии мутации генов *HRR**: у пациентов должна быть подтверждена мутация генов *HRR*, например *BRCA1/2*, при исследовании ДНК из образца опухолевой ткани, циркулирующей ДНК из плазмы крови, герминальной ДНК из крови или других неопухолевых образцов, до начала применения препарата Линпарза (см раздел 5.1).

Режим дозирования

Препарат Линпарза доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг.

Рекомендуемая доза препарата Линпарза составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы.

Продолжительность терапии

Поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного рака яичников с мутациями в генах BRCA: рекомендуется продолжать терапию до 2 лет или до прогрессирования заболевания. В случае полного ответа (отсутствие радиологических признаков заболевания) терапия должна быть прекращена через 2 года после начала лечения. При сохранении частичного ответа через 2 года после начала терапии лечение может быть продолжено свыше 2 лет, если, по мнению врача, это может принести пользу пациентке.

Платиночувствительный рецидив рака яичников: терапию рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания.

Поддерживающая терапия впервые выявленного распространенного рака яичников в комбинации с бевацизумабом: рекомендуется продолжать терапию до 2 лет или до прогрессирования заболевания. В случае полного ответа (отсутствие радиологических признаков заболевания) терапия должна быть прекращена через 2 года после начала лечения. При сохранении частичного ответа через 2 года после начала терапии лечение может быть продолжено свыше 2 лет, если, по мнению врача, это может принести пользу пациентке. Информация о режиме дозирования бевацизумаба приведена в инструкции по применению этого препарата.

Адъювантная терапия раннего HER2-негативного рака молочной железы высокого риска с мутациями в генах BRCA: рекомендуется продолжать терапию до 1 года или до рецидива заболевания (в зависимости от того, что произойдет быстрее). Пациентам с гормонозависимым раком молочной железы следует продолжать сопутствующую эндокринную терапию (в соответствии с существующими рекомендациями).

Метастатический HER2-негативный рак молочной железы: терапию рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания.

Поддерживающая терапия метастатической аденокарциномы поджелудочной железы после терапии первой линии: терапию рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания.

Монотерапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы при наличии мутации генов HRR: терапию рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания.

Терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

в комбинации с абиратероном и преднизолоном: терапию рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания. При применении препарата Линпарза в комбинации с абиратероном необходимо обратиться к инструкции по применению этого препарата для получения информации о рекомендованном режиме дозирования (см. раздел 5.1).

Важные различия дозирования таблеток и капсул препарата Линпарза

Препарат Линпарза также доступен в форме капсул дозировкой 50 мг. По вопросам дозирования капсул, пожалуйста, обратитесь к инструкции по применению капсул. Препарат Линпарза в форме капсул (50 мг) не допускается заменять на аналогичную дозу препарата Линпарза в форме таблеток (100 мг и 150 мг) из-за различий в дозировании и биодоступности каждой из этих лекарственных форм.

Пропуск дозы

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

Коррекция дозы

Коррекция дозы при нежелательных реакциях

Для купирования нежелательных реакций можно приостановить терапию, а также уменьшить дозу препарата в дальнейшем.

Рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 250 мг (одна таблетка 150 мг и одна таблетка 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 500 мг).

Если требуется дальнейшее снижение дозы препарата, дозу рекомендуется уменьшить до 200 мг (две таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 400 мг).

Коррекция дозы препарата при одновременном применении с ингибиторами СYP3A

Одновременное применение мощных или умеренных ингибиторов СYP3A не рекомендуется, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов. При необходимости сопутствующего применения мощного ингибитора СYP3A рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза до 100 мг (одна таблетка 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 200 мг). При необходимости сопутствующего применения умеренного ингибитора СYP3A рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза до 150 мг (одна таблетка 150 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 300 мг) (см. разделы 4.4 и 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Линпарза составляет 200 мг (две таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 400 мг).

Препарат Линпарза противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек или с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), так как безопасность и фармакокинетика олапариба у таких пациентов не изучались.

В случае нарушения функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Линпарза может применяться у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлда – Пью) без коррекции дозы (см. раздел 5.2). Препарат Линпарза противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью), поскольку его безопасность и фармакокинетика у таких пациентов не изучались.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Линпарза у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не растворяя, не измельчая и не разламывая их. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к олапарибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата).
- Нарушение функции почек тяжелой степени.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда – Пью).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематологическая токсичность

У пациентов, получавших олапариб, регистрировались случаи гематологической токсичности, включая клинические и лабораторные признаки анемии, нейтропении, тромбоцитопении и лимфопении, обычно легкой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по СТСАЕ). Пациенты не должны начинать терапию препаратом Линпарза, пока они не восстановятся после гематологической токсичности, вызванной предшествующей противоопухолевой терапией (концентрация гемоглобина, число тромбоцитов и число нейтрофилов должны быть в пределах 1-й степени тяжести по СТСАЕ). Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии и далее периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения (см. раздел 4.8).

Если у пациента возникла тяжелая гематологическая токсичность или зависимость от частых гемотрансфузий, терапию препаратом Линпарза следует приостановить и провести соответствующее гематологическое обследование. Если отклонения гематологических показателей от нормы сохраняются спустя 4 недели после прекращения приема препарата Линпарза, рекомендуется провести исследование костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.

Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ)

Частота МДС/ОМЛ у пациентов, получавших препарат Линпарза в качестве монотерапии в клинических исследованиях, включая период долгосрочного наблюдения, составила менее 1,5%; при этом более высокая частота отмечалась у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией генов *BRCA*, получивших не менее двух линий платиносодержащей химиотерапии и наблюдавшихся на протяжении 5 лет (см. раздел 4.8). Большинство случаев завершились летальным исходом. Продолжительность терапии препаратом Линпарза у пациентов с МДС/ОМЛ варьировала от < 6 месяцев до > 4 лет. У всех пациентов были предрасполагающие факторы для развития МДС/ОМЛ. Все пациенты ранее получали химиотерапию, содержащую препараты платины, многие также получали повреждающие ДНК препараты других групп. Большинство случаев МДС/ОМЛ наблюдалось у носителей герминальных мутаций генов *BRCA*, у некоторых пациентов была другая первичная злокачественная опухоль или дисплазия костного мозга в анамнезе. При подтверждении развития МДС/ОМЛ во время терапии препаратом Линпарза рекомендуется отменить препарат Линпарза и назначить пациенту соответствующую терапию.

Венозная тромбоземболия

У пациентов, получавших препарат Линпарза, отмечались случаи венозной

тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии, которые не имели единой клинической картины. Более высокая частота венозной тромбоэмболии наблюдалась у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, которые также получали андроген-депривационную терапию, по сравнению с пациентами, получавшими препарат Линпарза по другим одобренным показаниям (см. раздел 4.8). Следует контролировать состояние пациента на предмет клинических признаков и симптомов венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, и назначать соответствующее лечение.

Пневмонит

Пневмонит регистрировался менее чем у 1 % пациентов, получавших препарат Линпарза в качестве монотерапии в клинических исследованиях. Сообщения о пневмоните не имели единой клинической картины. Выявление причинно-следственной связи было затруднено в связи с наличием множества предрасполагающих факторов (рак и/или метастазы в легких, фоновое заболевание легких, курение в анамнезе и/или предшествующая химиотерапия и лучевая терапия). При применении препарата Линпарза в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами были отмечены случаи пневмонита с летальным исходом. Если у пациента отмечено появление новых симптомов или ухудшение имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы, таких как одышка, кашель и лихорадка, или выявлены изменения при рентгенологическом исследовании, то терапию препаратом Линпарза следует приостановить и незамедлительно провести дообследование. При подтверждении диагноза пневмонита терапию препаратом Линпарза следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Эмбриофетальная токсичность

Вследствие своего механизма действия (ингибирование PARP) олапариб может вызывать нарушения развития плода в случае приема препарата беременной женщиной. Доклинические исследования показали, что олапариб оказывает неблагоприятное влияние на эмбриофетальную выживаемость у крыс и индуцирует серьезные пороки развития плода при экспозициях, ниже ожидаемых у человека при применении препарата в рекомендуемой дозе 300 мг 2 раза в сутки.

Прием препарата Линпарза во время беременности противопоказан. В случае наступления беременности при приеме женщиной препарата Линпарза следует проинформировать ее о возможном риске для плода. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза. Мужчинам, принимающим препарат Линпарза, и их партнерам женского пола с сохраненной репродуктивной функцией следует

использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 3 месяцев после последнего приема препарата (см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания

Не проводились исследования экскреции олапариба в грудное молоко животных или женщин. Во время приема препарата Линпарза и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата следует избегать грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение препарата Линпарза с мощными или умеренными ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A не рекомендуется (см. раздел 4.5). Если применение мощного или умеренного ингибитора изоферментов цитохрома CYP3A необходимо, доза препарата Линпарза должна быть снижена (см. раздел 4.2).

Совместное применение препарата Линпарза с мощными или умеренными индукторами изоферментов цитохрома CYP3A не рекомендуется. Если пациенту, уже получающему препарат Линпарза, необходима терапия мощным или умеренным индуктором CYP3A, следует помнить о возможности существенного снижения клинического эффекта препарата Линпарза (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды 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 миелосупрессивными противоопухолевыми лекарственными препаратами.

Влияние других препаратов на олапариб

Мощные и умеренные ингибиторы изоферментов CYP3A

Метаболизм олапариба в основном происходит за счет изоферментов цитохрома CYP3A4/5. Одновременное применение олапариба с мощным ингибитором CYP3A итраконазолом повышало среднее значение максимальной плазменной концентрации (C_{max}) олапариба на 42 % и среднюю AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) на 170 %. Поэтому не рекомендуется совместное применение итраконазола, а также других мощных ингибиторов CYP3A, таких как телитромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром или кобицистатом, индинавир, саквинавир, нелфинавир, боцепревир, телапревир и др., с препаратом Линпарза (см. раздел 4.4).

По данным физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики совместное

применение с умеренными ингибиторами изоферментов CYP3A замедляет клиренс олапариба. Поэтому совместное применение олапариба с умеренными ингибиторами изоферментов CYP3A, такими как ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил и др., не рекомендуется (см. раздел 4.4).

В случаях, когда требуется одновременное применение с мощным или умеренным ингибитором CYP3A, доза препарата Линпарза должна быть снижена (см. раздел 4.2). Кроме того, во время терапии препаратом Линпарза не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок, так как он является ингибитором CYP3A.

Мощные и умеренные индукторы изоферментов CYP3A

При совместном применении олапариба с рифампицином, мощным индуктором CYP3A, $C_{\max}$ олапариба снижалась на 71 %, AUC – на 87 %. Из-за возможности существенного снижения эффективности препарата Линпарза при совместном применении с мощными индукторами CYP3A, такими как фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного и др., их совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4).

По данным физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики совместное применение с умеренными индукторами изоферментов CYP3A уменьшает AUC олапариба на 60 %. Поэтому из-за возможности существенного снижения эффективности препарата Линпарза при совместном применении с умеренными индукторами CYP3A, такими как бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин и др., их совместное применение не рекомендуется. При необходимости применения умеренного индуктора CYP3A следует помнить о возможном снижении клинической эффективности препарата Линпарза (см. раздел 4.4).

Влияние олапариба на другие препараты

Взаимодействия, опосредованные изоферментом CYP

In vitro было показано, что олапариб способен как ингибировать, так и индуцировать изофермент CYP3A4. Однако данные физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики и клинические данные свидетельствуют о том, что результирующим эффектом является слабое ингибирование изофермента CYP3A4 *in vivo*. В связи с этим следует с осторожностью применять чувствительные субстраты CYP3A или субстраты с узким терапевтическим диапазоном (например, симвастатин, цизаприд, циклоспорин, алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролимус, такролимус и кветиапин) совместно с препаратом Линпарза. В отношении пациентов, которые одновременно с олапарибом получают субстраты CYP3A с узким терапевтическим диапазоном, рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг.

В условиях *in vitro* была продемонстрирована индукция CYP1A2 и 2B6, при этом в случае изофермента CYP2B6 вероятность клинически значимой индукции наиболее высока. Поэтому одновременное применение с препаратом Линпарза может снижать экспозицию субстратов этих метаболических ферментов.

Взаимодействия с белками-переносчиками лекарственных средств

Показано, что в условиях *in vitro* олапариб может ингибировать OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 и MATE2K. Клиническая значимость этого явления неизвестна. Однако нельзя исключать, 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 цисплатин) и MATE2K (например, метформин). В частности, следует с осторожностью назначать олапариб одновременно с любым препаратом из группы статинов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза (см. раздел 4.4). Тест на беременность следует выполнять всем женщинам с сохраненной репродуктивной функцией до начала терапии, а также регулярно повторять во время терапии и через 1 месяц после приема последней дозы препарата.

Неизвестно, выделяется ли олапариб или его метаболиты в семенную жидкость. Пациентам мужского пола следует пользоваться презервативами при половых контактах с беременными женщинами или женщинами с сохраненной репродуктивной функцией во время терапии и в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата Линпарза. Женщинам, которые являются партнерами пациентов мужского пола, также следует использовать эффективную контрацепцию, если у них сохранена репродуктивная функция (см. раздел 4.4). Пациентам мужского пола не следует быть донорами спермы во время терапии и в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата Линпарза.

Беременность

Олапариб противопоказан при беременности из-за его тератогенного и генотоксичного потенциала. Также следует избегать беременности женщинам, которые являются партнерами пациентов мужского пола, принимающих препарат Линпарза. Исследований с участием беременных женщин не проводилось.

В случае наступления беременности на фоне приема препарата Линпарза как женщиной,

так и ее партнером мужского пола, следует проинформировать ее о возможном риске для плода и о возможном риске самопроизвольного прерывания беременности (см. раздел 4.4).

Лактация

Данные о применении препарата Линпарза в период грудного вскармливания отсутствуют. Не проводились исследования экскреции олапариба в грудное молоко животных или женщин. Нельзя исключить наличие риска для младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Во время приема препарата Линпарза и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата следует избегать грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния олапариба на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. При применении препарата Линпарза могут наблюдаться общая слабость, быстрая утомляемость и головокружение; пациентам с такими симптомами следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Терапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами легкой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (СТСАЕ)), как правило, не требующими прекращения терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Профиль безопасности основан на обобщенных данных 4098 пациентов с солидными опухолями, получавших монотерапию препаратом Линпарза, 535 пациентов, получавших терапию препаратом Линпарза в комбинации с бевацизумабом, и 469 пациентов, получавших терапию препаратом Линпарза в комбинации с абиратероном и преднизоном или преднизолоном в клинических исследованиях в рекомендованной дозе.

Профиль безопасности препарата Линпарза в комбинации с бевацизумабом для терапии рака яичников или в комбинации с абиратероном и преднизоном или преднизолоном для терапии рака предстательной железы соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов.

Ниже приведены нежелательные реакции в соответствии с предпочтительными терминами, сгруппированные по классам систем и органов, отмеченные в завершенных клинических

исследованиях монотерапии препаратом Линпарза, в которых известна экспозиция пациентов к препарату. В пределах классов систем и органов нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения частоты и затем в порядке уменьшения серьезности. Используются следующие определения частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях монотерапии препаратом Линпарза

Класс систем и органов	Предпочтительный термин	Общая частота нежелательных реакций (всех степеней тяжести по СТСАЕ)	Частота нежелательных реакций 3-й и больших степеней тяжести по СТСАЕ
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	МДС/ОМЛ ¹	Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия ¹	Очень часто	Очень часто
	Нейтропения ¹	Очень часто	Часто
	Лейкопения ¹	Очень часто	Часто
	Тромбоцитопения ¹	Часто	Часто
	Лимфопения ¹	Часто	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность ¹	Нечасто	Редко
	Ангioneвротический отек ²	Редко	-
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	Нечасто
Нарушения со стороны	Головокружение	Очень часто	Нечасто

Класс систем и органов	Предпочтительный термин	Общая частота нежелательных реакций (всех степеней тяжести по СТСАЕ)	Частота нежелательных реакций 3-й и больших степеней тяжести по СТСАЕ
нервной системы	Головная боль	Очень часто	Нечасто
	Дисгевзия ¹	Очень часто	-
Нарушения со стороны сосудов	Венозная тромбоэмболия ¹	Часто	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель ¹	Очень часто	Нечасто
	Одышка ¹	Очень часто	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	Очень часто	Часто
	Диарея	Очень часто	Нечасто
	Тошнота	Очень часто	Часто
	Диспепсия	Очень часто	Редко
	Стоматит ¹	Часто	Нечасто
	Боль в верхней части живота	Часто	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ¹	Часто	Нечасто
	Дерматит ¹	Нечасто	Редко
	Узловатая эритема	Редко	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Общая слабость (в том числе, астения)	Очень часто	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	Редко
	Увеличение среднего объема эритроцитов	Нечасто	-

¹ МДС/ОМЛ включает предпочтительные термины: острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром и миелолейкоз.

Анемия включает предпочтительные термины: анемия, макроцитарная анемия, эритропения, снижение гематокрита, снижение концентрации гемоглобина, нормоцитарная анемия и снижение количества эритроцитов.

Нейтропения включает предпочтительные термины: фебрильная нейтропения, нейтропения, нейтропеническая инфекция, нейтропенический сепсис и снижение количества нейтрофилов.

Лейкопения включает предпочтительные термины: лейкопения и снижение количества лейкоцитов.

Тромбоцитопения включает предпочтительные термины: снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопения.

Лимфопения включает предпочтительные термины: снижение количества лимфоцитов и лимфопения.

Гиперчувствительность включает предпочтительные термины: лекарственная гиперчувствительность и гиперчувствительность.

Кашель включает предпочтительные термины: кашель и продуктивный кашель.

Одышка включает предпочтительные термины: одышка и одышка при физической нагрузке.

Дисгевзия включает предпочтительные термины: дисгевзия и нарушение вкусового восприятия.

Стоматит включает предпочтительные термины: афтозная язва, изъязвление в полости рта и стоматит.

Сыпь включает предпочтительные термины: эритема, шелушащаяся сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, пятнистая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, папулезная сыпь и зудящая сыпь.

Дерматит включает предпочтительные термины: дерматит и аллергический дерматит.

Венозная тромбоэмболия включает предпочтительные термины: эмболия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз нижней полой вены и венозный тромбоз.

² Отмечено в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

МДС/ОМЛ

В клинических исследованиях по всем показаниям МДС/ОМЛ нечасто отмечался у

пациентов во время терапии и в течение 30-дневного периода наблюдения за безопасностью после завершения терапии, с частотой $< 1,5\%$ в любое время после начала терапии олапарибом, включая сообщения, полученные при активном сборе данных при долгосрочном наблюдении для оценки общей выживаемости.

У пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией генов *BRCA*, получивших не менее двух линий платиносодержащей химиотерапии и получавших исследуемую терапию до прогрессирования заболевания (исследование SOLO2, продолжительность терапии олапарибом ≥ 2 лет у 45% пациентов), частота МДС/ОМЛ составила 8% у пациентов в группе олапариба и 4% у пациентов в группе плацебо при наблюдении в течение 5 лет. В 9 из 16 случаев в группе олапариба МДС/ОМЛ развился в период сбора данных по выживаемости после завершения терапии. Частоту МДС/ОМЛ оценивали с учетом увеличившегося показателя общей выживаемости в группе олапариба и позднего развития МДС/ОМЛ. При 5-летнем наблюдении за пациентами, получавшими поддерживающую терапию олапарибом в течение 2 лет после первой линии платиносодержащей химиотерапии, риск МДС/ОМЛ остается менее $1,5\%$.

Гематологическая токсичность

Анемия и другие явления гематологической токсичности обычно имеют небольшую степень тяжести (1-я или 2-я степени тяжести по СТСАЕ), однако отмечались также явления 3-й и более тяжелых степеней. Анемия была наиболее часто регистрировавшейся в клинических исследованиях нежелательной реакцией со степенью тяжести по СТСАЕ ≥ 3 и впервые выявлялась, как правило, в течение первых 3 месяцев терапии. Была продемонстрирована зависимость между экспозицией олапариба и снижением уровня гемоглобина. В клинических исследованиях монотерапии препаратом Линпарза частота сдвигов (снижений) со степенью тяжести по СТСАЕ ≥ 2 относительно исходного уровня составила 21% для гемоглобина, 17% для абсолютного числа нейтрофилов, 5% для числа тромбоцитов, 26% для числа лимфоцитов и 19% для числа лейкоцитов (все значения приблизительные).

Частота повышения среднего объема эритроцитов от низкого или нормального исходного уровня до уровня выше верхней границы нормы составляла приблизительно 51% . Показатель возвращался в норму после прекращения терапии без явных клинических последствий.

Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии и далее периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или

дополнительного лечения (см. разделы 4.2 и 4.4).

Другие изменения лабораторных показателей

В клинических исследованиях препарата Линпарза частота сдвигов (повышений) по $\text{СТСАЕ} \geq 2$ -й степени тяжести концентрации креатинина крови составляла приблизительно 11 %. Данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что медиана увеличения до 23 % от исходного значения концентрации креатинина остается постоянной во времени; после отмены терапии показатель возвращается к исходному значению без явных клинических последствий. У 90 % пациентов исходно была 0-я степень тяжести повышения уровня креатинина крови по СТСАЕ и у 10 % пациентов – 1-я степень тяжести.

Тошнота и рвота

Тошнота, как правило, отмечается очень рано, у большинства пациентов она появляется в течение первого месяца терапии препаратом Линпарза. Рвота также отмечается рано, у большинства пациентов появляется в течение первых двух месяцев терапии препаратом Линпарза. У большинства пациентов тошнота и рвота возникают периодически.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки препарата Линпарза не установлены, специфическая терапия отсутствует.

Лечение

В случае передозировки следует проводить общие поддерживающие мероприятия и симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP)

Код АТХ: L01XK01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Олапариб является мощным ингибитором ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) PARP-1, PARP-2 и PARP-3 человека. Было показано, что олапариб в монотерапии и в комбинации с традиционными химиотерапевтическими препаратами или новыми гормональными препаратами ингибирует рост определенных клеточных линий опухолей *in vitro* и рост опухолей *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 олапариб связывается с активным участком фермента PARP,

связанного с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения комплекса PARP–ДНК и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. В нормальных клетках репарация двунитевых разрывов ДНК осуществляется путем HRR. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации путем HRR (за счет инактивации генов, прямо или косвенно участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDK12* и других), двунитевые разрывы ДНК не могут быть точно и эффективно восстановлены путем HRR. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с внесением в ДНК большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких циклов репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, которые изначально несут большую мутационную нагрузку по сравнению с нормальными клетками. При отсутствии патогенных мутаций в ключевых для репарации путем HRR генах этот путь репарации ДНК может быть нарушен за счет других механизмов, хотя приводящие к этому отклонения и их проявления не до конца известны. Отсутствие полностью функционального пути репарации посредством HRR является одним из ключевых факторов, определяющих чувствительность к препаратам платины клеток рака яичников и других типов рака.

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, что коррелировало с продолжительностью поддерживающей терапии олапарибом.

В доклинических исследованиях на моделях рака предстательной железы при совместном применении ингибиторов ферментов PARP и новых гормональных препаратов был отмечен комбинированный противоопухолевый эффект. Ферменты PARP участвуют в положительной совместной регуляции передачи сигналов посредством андрогенных рецепторов, таким образом, совместное ингибирование PARP и передачи сигналов посредством андрогенных рецепторов приводит к усилению супрессии гена-мишени андрогенных рецепторов. В других доклинических исследованиях было показано, что применение новых гормональных препаратов подавляет транскрипцию некоторых генов HRR, и таким образом вызывает дефицит репарации путем HRR и повышает чувствительность к ингибиторам ферментов PARP посредством негенетических механизмов.

Выявление мутаций генов BRCA1/2

Генетическое тестирование должно проводиться лабораторией, обладающей соответствующим опытом, с использованием валидированного метода исследования. В различных исследованиях использовалось исследование с локальной или централизованной оценкой образцов крови и/или опухоли на наличие герминальных и/или соматических мутаций генов BRCA1/2. В большинстве исследований изучали ДНК, полученную из образца ткани или крови, при этом в исследовательских целях проводился анализ цоДНК (циркулирующая опухолевая ДНК). В зависимости от используемого метода исследования и консенсуса международной классификации, мутации генов BRCA1/2 классифицируются как злокачественные/предположительно злокачественные или патогенные/вероятно патогенные. Положительный статус HRD может быть определен путем обнаружения мутаций генов BRCA1/2, классифицированных как злокачественные/предположительно злокачественные или патогенные/вероятно патогенные. Для определения положительного статуса HRD обнаружение этих мутаций может быть объединено с положительным показателем HRD.

HRD-положительный статус

Связанные с дефицитом гомологичной рекомбинации геномные изменения, которые изучались в исследовании PAOLA-1, включают потерю гетерозиготности во всем геноме, теломерный аллельный дисбаланс и крупные геномные перестановки, которые являются постоянными показателями с заранее определенными критериями и оценками. Общий показатель геномной нестабильности (GIS), также называемый показателем HRD, определяется при использовании комбинированных измерений и соответствующих показателей для оценки степени специфических геномных aberrаций, накопленных в опухолевых клетках. Более низкий балл свидетельствует о более низкой вероятности дефицита гомологичной рекомбинации опухолевых клеток, а более высокий балл — о более высокой вероятности дефицита гомологичной рекомбинации опухолевых клеток во время сбора образца относительно экспозиции препаратов, повреждающих ДНК. Для определения положительного статуса GIS следует использовать валидированные предельные значения.

Положительный статус HRD может быть определен с помощью составного GIS-балла для геномных изменений, связанных с дефицитом гомологичной рекомбинации, при проведении анализа имеющей соответствующий опыт лабораторией с использованием валидированного метода исследования.

Определение мутации генов HRR

Статус мутаций генов HRR может быть определен путем выявления злокачественных/предположительно злокачественных мутаций в генах HRR. Эти мутации нарушают способность клетки восстанавливать двунитевые разрывы ДНК путем HRR, что приводит к геномной нестабильности и повышенной чувствительности к ингибированию PARP.

Для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с мутациями генов HRR в исследовании PROfound пациенты должны были иметь опухолевую мутацию в одном из 15 генов, участвующих в пути HRR. Для включения в исследование были определены мутации следующих генов HRR: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* или *RAD54L*.

Хотя пациенты с мутациями гена *PPP2R2A* были включены в исследование, препарат Линпарза не показан для лечения пациентов с данной генной мутацией из-за неблагоприятного соотношения польза-риск.

Влияние на интервал QT

Множественный прием олапариба в дозе 300 мг 2 раза в сутки не оказывал клинически значимого влияния на реполяризацию миокарда (исходя из отсутствия влияния на интервал QT).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика олапариба в таблетках при дозе 300 мг характеризуется кажущимся плазменным клиренсом примерно 7 л/час, кажущимся объемом распределения примерно 158 л и периодом полувыведения 15 часов. При многократном приеме наблюдался коэффициент накопления AUC 1,8, а фармакокинетика, по-видимому, в небольшой степени имела зависимый от времени характер.

Абсорбция

После приема внутрь в форме таблеток (2 таблетки по 150 мг) олапариб быстро всасывается, медиана времени достижения $C_{\max}$ составляет 1,5 часа.

Одновременный прием препарата с пищей замедлял скорость всасывания (время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) увеличивалось на 2,5 часа, а $C_{\max}$ снижалась приблизительно на 21 %), но существенно не влиял на степень абсорбции олапариба (терапевтический диапазон AUC: 1,08; 90 % доверительный интервал (ДИ) 1,01; 1,16). Поэтому препарат Линпарза можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

В условиях *in vitro* связывание олапариба с белками плазмы составляет примерно 82 % при его концентрации в плазме 10 мкг/мл, которая примерно соответствует $C_{\max}$. *In vitro* степень связывания олапариба с белками плазмы человека зависела от дозы; связанная фракция составляла приблизительно 91 % при 1 мкг/мл, уменьшаясь до 82 % при 10 мкг/мл и до 70 % при 40 мкг/мл. В растворах очищенных белков связанная с альбумином фракция олапариба составляла приблизительно 56 % и не зависела от концентрации олапариба. При использовании той же тест-системы фракция, связанная с альфа-1-кислым гликопротеином, составляла 29 % при концентрации олапариба 10 мкг/мл с тенденцией к уменьшению степени связывания при более высоких концентрациях.

Биотрансформация

In vitro было показано, что основными ферментами, участвующими в метаболизме олапариба, являются изоферменты цитохрома P450 CYP3A4/5.

После приема внутрь ^{14}C -олапариба пациентами женского пола основная часть радиоактивности в плазме крови была обусловлена неизменным олапарибом (70 %), он также являлся основным компонентом, обнаруживаемым в моче и кале (15 % и 6 % от принятой дозы, соответственно). Олапариб подвергается в организме большому числу метаболических превращений, которые наиболее часто затрагивают пиперазиновое и фторбензильное кольца, в основном, путем окисления с образованием ряда производных, которые в дальнейшем подвергаются глюкуронидной или сульфатной конъюгации. В плазме, моче и кале были выявлены до 20, 37 и 20 метаболитов, соответственно, большинство из них составляли менее 1 % от принятого препарата. Основными циркулирующими в крови метаболитами были пиперазин-3-ольный фрагмент с открытым кольцом и два монооксигенированных метаболита (каждый составлял приблизительно 10 % радиоактивности), при этом один из монооксигенированных метаболитов также был основным метаболитом, обнаруживаемым в моче и кале (6 % и 5 % радиоактивности, соответственно).

In vitro олапариб минимально ингибировал или не ингибировал UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 или изоферменты цитохрома CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, и не ожидается, что он окажется клинически значимым, зависимым от времени ингибитором какого-либо из перечисленных изоферментов цитохрома P450. Олапариб ингибировал UGT1A1 *in vitro*, однако физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики указывает на то, что это явление не имеет клинической значимости. По результатам оценки активности ферментов, олапариб не являлся индуктором изоферментов CYP2C9 или CYP2C19. *In vitro* олапариб является субстратом и ингибитором эффлюксного переносчика

– гликопротеина Р ($IC_{50} = 76$ мкМ), однако данный факт, скорее всего, не имеет клинического значения.

Результаты исследований *in vitro* также показали, что олапариб не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP или MRP2, является слабым ингибитором BCRP и не является ингибитором OATP1B3, OAT1 или MRP2.

Элиминация

После однократного приема ^{14}C -олапариба примерно 86 % общей радиоактивности было выведено в течение 7 дней, примерно 44 % почками и 42 % через кишечник. Большая часть введенной дозы была выведена в виде метаболитов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

При популяционных фармакокинетических анализах возраст, пол, масса тела или расовая принадлежность (включая пациентов европеоидной расы и пациентов японского происхождения) не оказывали существенного влияния на фармакокинетику олапариба.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) после однократного приема внутрь 300 мг олапариба AUC повышалась на 24 %, а C_{max} на 15 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени коррекция дозы препарата Линпарза не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) AUC повышалась на 44 %, а C_{max} на 26 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек после однократного приема внутрь 300 мг олапариба. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендуется коррекция дозы препарата Линпарза (см. раздел 4.2).

Применение олапариба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) не изучалось.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлда – Пью) AUC была повышена на 15 %, а C_{max} на 13 %; у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлда – Пью) AUC была повышена на 8 %, а C_{max} снижена на 13 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата Линпарза не требуется (см. раздел 4.2). Применение олапариба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале

Чайлда – Пью) не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Линпарза, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества экструдата

Коповидон K28

Кремния диоксид коллоидный безводный

Вспомогательные вещества, используемые после процесса экструзии

Маннитол

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза 2910 (6 мПа * с)

Макрогол 400

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172)

Линпарза, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества экструдата

Коповидон K28

Кремния диоксид коллоидный безводный

Вспомогательные вещества, используемые после процесса экструзии

Маннитол

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза 2910 (6 мПа * с)

Макрогол 400

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 8 таблеток в алюминиевом блистере. 7 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедиал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Беларусь

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта:

в Российской Федерации Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003926)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 07 декабря 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Линпарза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org>