

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Олапариб-АМЕДАРТ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Олапариб-АМЕДАРТ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: олапариб.

Олапариб-АМЕДАРТ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг олапариба.

Олапариб-АМЕДАРТ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг олапариба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Олапариб-АМЕДАРТ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Олапариб-АМЕДАРТ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рак яичников

Препарат Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ в комбинации с бевацизумабом показан для:

- поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом.

Рак молочной железы

Препарат Олапариб-АМЕДАРТ показан для:

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

Аденокарцинома поджелудочной железы

Препарат Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ показан для:

- монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными и/или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у взрослых пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами.

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

Определение мутаций гена *BRCA* и других генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации

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 гена *BRCA* – герминальная или соматическая – до начала применения препарата Олапариб-АМЕДАРТ.

*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 Олапариб-АМЕДАРТ.

Метастатический HER2-негативный рак молочной железы. у пациенток должна быть подтверждена герминальная мутация гена *BRCA* до начала применения препарата Олапариб-АМЕДАРТ.

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

Монотерапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы при наличии мутации генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации: у пациентов должна быть подтверждена мутация генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (при исследовании ДНК из образца опухолевой ткани, циркулирующей ДНК из плазмы крови, герминальной ДНК из крови или других неопухолевых образцов) до начала применения препарата Олапариб-АМЕДАРТ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Олапариб-АМЕДАРТ 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 дозировании 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). Пациенткам 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, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации: 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 Олапариб-АМЕДАРТ в комбинации с абиратероном необходимо обратиться к инструкции по применению этого препарата для получения информации о рекомендованном режиме дозирования (см. раздел 5.1).

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 Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ до 150 мг (одна таблетка 150 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 300 мг) (см. разделы 4.5 и 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 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 почечной недостаточностью

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

Препарат Олапариб-АМЕДАРТ 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 печеночной недостаточностью

Препарат Олапариб-АМЕДАРТ может применяться у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) без коррекции дозы (см. раздел 5.2). Препарат Олапариб-АМЕДАРТ противопоказан пациентам с

тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), поскольку его безопасность и фармакокинетика у таких пациентов не изучалась.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Олапариб-АМЕДАРТ 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) (см. раздел 4.6).
- Нарушение функции почек тяжелой степени.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-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 слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по ТСАЕ). Пациенты не должны начинать терапию препаратом Олапариб-АМЕДАРТ, 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 ТСАЕ). 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 Олапариб-АМЕДАРТ следует приостановить и провести соответствующее гематологическое обследование. Если отклонения гематологических показателей от нормы сохраняются спустя 4 недели после прекращения приема препарата Олапариб-АМЕДАРТ, рекомендуется провести исследование костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.

Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ)

Частота МДС/ОМЛ у пациентов, получавших олапариб 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 олапарибом 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 олапарибом рекомендуется отменить препарат Олапариб-АМЕДАРТ и назначить больному соответствующую терапию.

Венозная тромбоэмболия

У пациентов, получавших олапариб, отмечались случаи венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию лёгочной 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 пациентами, получавшими олапариб по другим одобренным показаниям (см. раздел 4.8). Следует контролировать состояние пациента на предмет клинических признаков и симптомов венозного тромбоза и тромбоэмболии лёгочной артерии, и назначать соответствующее лечение.

Пневмонит

Пневмонит регистрировался менее чем у 1 % пациентов, получавших олапариб 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 олапариба 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 олапарибом следует приостановить и незамедлительно провести дообследование. При подтверждении диагноза пневмонита терапию препаратом Олапариб-АМЕДАРТ следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Эмбриофетальная токсичность

Вследствие своего механизма действия (ингибирование PARP) олапариб может вызывать нарушения развития плода в случае приёма 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 олапариба в рекомендуемой дозе 300 мг 2 раза в сутки.

Прием препарата Олапариб-АМЕДАРТ во время беременности противопоказан. В случае наступления беременности при приеме женщиной препарата Олапариб-АМЕДАРТ следует проинформировать ее о возможном риске для плода. Женщины с сохранённой репродуктивной функцией должны использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Олапариб-АМЕДАРТ. Мужчинам, принимающим препарат Олапариб-АМЕДАРТ, и их партнёрам женского пола с сохранённой репродуктивной функцией следует использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 3 месяцев после последнего приёма препарата (см. раздел 4.6).

Период грудного вскармливания

Не проводились исследования экскреции олапариба в грудное молоко животных или женщин. Во время приема препарата Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ должна быть снижена (см. раздел 4.2).

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть по сути, «не содержит натрия».

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 Олапариб-АМЕДАРТ, 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 среднее значение площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) 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 Олапариб-АМЕДАРТ (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 Олапариб-АМЕДАРТ должна быть снижена (см. раздел 4.2). Кроме того, во время терапии препаратом Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ (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, сиролimus, такролимус и кветиапин) совместно с препаратом Олапариб-АМЕДАРТ. 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 Олапариб-АМЕДАРТ 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 Олапариб-АМЕДАРТ (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 Олапариб-АМЕДАРТ.

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 Олапариб-АМЕДАРТ.

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 Олапариб-АМЕДАРТ. Исследований с участием беременных женщин не проводилось.

В случае наступления беременности на фоне приема препарата Олапариб-АМЕДАРТ 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 олапариба 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 Олапариб-АМЕДАРТ 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 олапариба 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 слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (СТСАЕ)), как правило, не требующими прекращения терапии.

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

Профиль безопасности олапариба 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

исследованиях монотерапии олапарибом, 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях монотерапии олапарибом

Системно-органные классы	Предпочтительный термин	Общая частота нежелательных реакций (всех степеней тяжести по СТCAE)	Частота нежелательных реакций 3-й и больших степеней тяжести по СТCAE
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз 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 нервной системы	Головокружение	Очень часто	Нечасто
	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь ¹	Часто	Нечасто
	Дерматит ¹	Нечасто	Редко
	Узловая эритема	Редко	—
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Общая слабость (в том числе, астения)	Очень часто	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	Редко
	Увеличение среднего объема эритроцитов	Нечасто	—

Примечания:

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 СТCAE), однако отмечались также явления 3-й и более тяжелых степеней. Анемия была наиболее часто регистрировавшейся в клинических исследованиях нежелательной реакцией со степенью тяжести по СТCAE ≥ 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 олапарибом частота сдвигов (снижений) со степенью тяжести по СТCAE ≥ 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 олапариба частота сдвигов (повышений) по СТCAE ≥ 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 СТCAE 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 олапарибом. Рвота также отмечается рано, у большинства пациентов появляется в течение первых двух месяцев терапии олапарибом. У большинства пациентов тошнота и рвота возникают периодически.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки олапариба 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 гомологичной рекомбинации. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации путем гомологичной рекомбинации (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 гомологичной рекомбинации. 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 гомологичной рекомбинации 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 гомологичной рекомбинации 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, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, и таким образом вызывает дефицит репарации путем гомологичной рекомбинации и повышает чувствительность к ингибиторам ферментов PARP посредством негенетических механизмов.

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 (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) 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 максимальной плазменной концентрации (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 максимальная концентрация (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 олапариб 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 неизмененным 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 P (IC₅₀ = 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 ¹⁴C-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.

Почечная недостаточность

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 олапариба 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 олапариба (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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью) АУС была повышена на 15 %, а $C_{\max}$ на 13 %; у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) АУС 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 олапариба не требуется (см. раздел 4.2).

Применение олапариба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Коповидон К28

Кремния диоксид коллоидный безводный

Маннитол

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка (Опадрай® АМВ II белый 88А180040)

Поливиниловый спирт (Е1203)

Тальк (Е553b)

Титана диоксид (Е171)

Глицерина монокаприлокапрат (тип 1)

Натрия лаурилсульфат

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 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28 или 56 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности с осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495)-741-46-65
Факс: +7(495)-741-46-65
Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495)-741-46-65
Факс: +7(495)-741-46-65
Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Олапариб-АМЕДАРТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.