

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

### **Линпарза®**

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:** ЛП-005941

**Торговое наименование:** Линпарза®

**Международное непатентованное наименование:** олапариб

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

### **Состав**

**Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 100 мг, содержит:**

Действующее вещество: олапариб 100 мг.

Вспомогательные вещества: *вспомогательные вещества экструдата:* коповидон К28 230 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 3,33 мг; *вспомогательные вещества, используемые после процесса экструзии:* маннитол 58,67 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 4,00 мг, натрия стеарилфумарат 4,00 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 2910 (6 мПа \* с) 8,75 мг, макрогол 400 0,88 мг, титана диоксид 3,74 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,64 мг.

**Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 150 мг, содержит:**

Действующее вещество: олапариб 150 мг.

Вспомогательные вещества: *вспомогательные вещества экструдата:* коповидон К28 345 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 5,00 мг; *вспомогательные вещества, используемые после процесса экструзии:* маннитол 88,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 6,00 мг, натрия стеарилфумарат 6,00 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 2910 (6 мПа \* с) 11,25 мг, макрогол 400 1,13 мг, титана диоксид 4,51 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,82 мг, краситель железа оксид чёрный 0,30 мг.

### **Описание**

#### Таблетки 100 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от желтого до тёмно-желтого цвета, с гравировкой «OP 100» на одной стороне.

#### Таблетки 150 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от зелёного до

зелёно-серого цвета, с гравировкой «OP 150» на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство

**Код АТХ:** L01XX46

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

##### *Фармакодинамические свойства*

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 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 вредных 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.

### ***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).

### **Фармакокинетика**

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 множественном 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 препарат Линпарза® можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### ***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.

### **Метаболизм**

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

После приема внутрь <sup>14</sup>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 P ( $IC_{50} = 76\text{мкМ}$ ), 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.

## ***Выведение***

После однократного приема  $^{14}\text{C}$ -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 «Способ применения и дозы»).

Применение олапариба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 30$  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 «Способ применения и дозы»). Применение олапариба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью) не изучалось.

## **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 у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом.

#### ***Рак молочной железы***

Препарат Линпарза® показан для:

- 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 или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием

заболевания после терапии новыми гормональными препаратами.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- 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).
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома СYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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 «Особые указания»).

### ***Контрацепция и тесты для выявления беременности***

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать эффективную контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза® (см. раздел «Особые указания»). 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 «Особые указания»). Пациентам мужского пола не следует быть донорами спермы во время терапии и в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата Линпарза®.

### ***Период грудного вскармливания***

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. Прием препарата Линпарза® противопоказан в период грудного вскармливания и в течение 1 месяца после последнего приема препарата (см. раздел «Противопоказания»).

### **Способ применения и дозы**

#### 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 Линпарза®.

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

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

***Метастатический кастрационно-резистентный рак 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 Линпарза®.

### ***Дозы***

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 монотерапия 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.

***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.

***Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы при наличии мутации генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации:*** терапию рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания.

#### ***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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

### ***Применение у особых групп пациентов***

#### *Дети*

Препарат Линпарза® противопоказан детям и подросткам, поскольку безопасность и эффективность применения препарата в этой популяции не установлены.

#### *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.

#### *Нарушение 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  $\leq 30$  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.

#### *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 «Фармакокинетика»). Препарат Линпарза® противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью), поскольку его безопасность и фармакокинетика у таких пациентов не изучалась.

#### **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.

#### **Побочное действие**

##### ***Обзор 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.

##### ***Перечень нежелательных реакций***

Профиль безопасности основан на обобщенных данных 3077 пациентов с солидными опухолями, получавших монотерапию препаратом Линпарза®, и 535 пациентов, получавших терапию препаратом Линпарза® в комбинации с бевацизумабом в клинических исследованиях в рекомендованной дозе.

Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом 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 ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

**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)	Миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ) <sup>1</sup>	Нечасто	Нечасто
Со стороны крови и лимфатической системы	Анемия <sup>1</sup>	Очень часто	Очень часто
	Нейтропения <sup>1</sup>	Очень часто	Часто
	Лейкопения <sup>1</sup>	Очень часто	Часто
	Тромбоцитопения <sup>1</sup>	Очень часто	Часто
	Лимфопения <sup>1</sup>	Часто	Нечасто

Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность <sup>1</sup>	Нечасто	Редко
	Ангионевротический отек <sup>2</sup>	Нечасто	-
Нарушения метаболизма	Снижение аппетита	Очень часто	Нечасто
Со стороны нервной системы	Головокружение	Очень часто	Нечасто
	Головная боль	Очень часто	Нечасто
	Дисгевзия <sup>1</sup>	Очень часто	-
Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки	Кашель <sup>1</sup>	Очень часто	Нечасто
	Одышка <sup>1</sup>	Очень часто	Часто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота	Очень часто	Часто
	Диарея	Очень часто	Часто
	Тошнота	Очень часто	Часто
	Диспепсия	Очень часто	Редко
	Стоматит <sup>1</sup>	Часто	Нечасто
	Боль в верхней части живота	Часто	Нечасто
Со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь <sup>1</sup>	Часто	Нечасто
	Дерматит <sup>1</sup>	Нечасто	-
	Узловатая эритема	Редко	-
Общие нарушения	Общая слабость (в том числе, астения)	Очень часто	Часто
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	Редко
	Увеличение среднего объема эритроцитов	Нечасто	-

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Отмечено в пострегистрационном периоде.

### ***Описание некоторых 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  $\geq$  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  $\geq 3$  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  $\geq 2$  относительно исходного уровня составила 23% для гемоглобина, 19% для абсолютного числа нейтрофилов, 6% для числа тромбоцитов, 29% для числа лимфоцитов и 20% 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 58%. 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 «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### Другие изменения лабораторных показателей

В клинических исследованиях препарата Линпарза® частота сдвигов (повышений) по 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.

### **Передозировка**

Симптомы передозировки препарата Линпарза® не установлены, специфическая терапия отсутствует. В случае передозировки следует проводить общие поддерживающие мероприятия и симптоматическую терапию.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 СУР3А*

Метаболизм олапариба в основном происходит за счет изоферментов цитохрома СУР3А4/5. Одновременное применение олапариба с мощным ингибитором СУР3А итраконазолом повышало среднюю  $C_{max}$  олапариба на 42% и среднюю АUC на 170%. Поэтому не рекомендуется совместное применение итраконазола, а также других мощных ингибиторов СУР3А, таких как телитромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром или кобицистатом, индинавир, саквинавир, нелфинавир, боцепревир, теллапревир и др., с препаратом Линпарза® (см. раздел «Особые указания»).

По данным физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики совместное применение с умеренными ингибиторами изоферментов СУР3А замедляет клиренс олапариба. Поэтому совместное применение олапариба с умеренными ингибиторами

изоферментов СYP3A, такими как ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил и др., не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

В случаях, когда требуется одновременное применение с мощным или умеренным ингибитором СYP3A, доза препарата Линпарза® должна быть снижена (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кроме того, во время терапии препаратом Линпарза® не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок, так как он является ингибитором СYP3A.

#### *Мощные и умеренные индукторы изоферментов СYP3A*

При совместном применении олапариба с рифампицином, мощным индуктором СYP3A,  $C_{max}$  олапариба снижалась на 71%, AUC – на 87%. Из-за возможности существенного снижения эффективности препарата Линпарза® при совместном применении с мощными индукторами СYP3A, такими как фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного и др., их совместное применение не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

По данным физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики совместное применение с умеренными индукторами изоферментов СYP3A уменьшает AUC олапариба на 60%. Поэтому из-за возможности существенного снижения эффективности препарата Линпарза® при совместном применении с умеренными индукторами СYP3A, такими как бозентан, эфавиренц, этравирин, модафинил, нафциллин и др., их совместное применение не рекомендуется. При необходимости применения умеренного ингибитора СYP3A следует помнить о возможном снижении клинической эффективности препарата Линпарза® (см. раздел «Особые указания»).

#### ***Влияние олапариба на другие препараты***

##### *Взаимодействия, опосредованные изоферментом СYP*

*In vitro* было показано, что олапариб способен как ингибировать, так и индуцировать изофермент СYP3A4. Однако данные физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики и клинические данные свидетельствуют о том, что результирующим эффектом является слабое ингибирование изофермента СYP3A4 *in vivo*. В связи с этим следует с осторожностью применять чувствительные субстраты СYP3A или субстраты с узким терапевтическим диапазоном (например, симвастатин, цизаприд, циклоспорин, алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролimus, такролимус и кветиапин) совместно с препаратом Линпарза®. В отношении пациентов, которые одновременно с олапарибом получают субстраты СYP3A 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.

### **Особые указания**

#### ***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 CTCAE). 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 CTCAE). 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 «Побочное действие»).

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.

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 «Побочное действие»). 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 больному соответствующую терапию.

### ***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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### ***Период грудного вскармливания***

Не проводились исследования экскреции олапариба в грудное молоко животных или женщин. Прием препарата Линпарза® противопоказан в период грудного вскармливания и в течение 1 месяца после последнего приема препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами***

Совместное применение препарата Линпарза® с мощными или умеренными ингибиторами изоферментов цитохрома СYP3A не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если применение мощного или умеренного ингибитора изоферментов цитохрома СYP3A необходимо, доза препарата Линпарза® должна быть снижена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Совместное применение препарата Линпарза® с мощными или умеренными индукторами изоферментов цитохрома СYP3A не рекомендуется. Если пациенту, уже получающему препарат Линпарза®, необходима терапия мощным или умеренным индуктором СYP3A, следует помнить о возможности существенного снижения клинического эффекта препарата Линпарза® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

### **Форма выпуска**

*Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг и 150 мг*

По 8 таблеток в алюминиевом блистере. 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2  
0AA

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*

*1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2  
0AA*

### **Производитель**

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Кнолльштрассе 67061 Людвигсхафен, Германия

*AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany*

*Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany*

ЭббВи Лтд., Пуэрто-Рико

Роад 2, КМ 58,0, Крусе Давила, Барселонета, Пуэрто-Рико  
*AbbVie Ltd., Puerto Rico*  
*Road 2, KM 58.0, Cruce Davila, Barceloneta, Puerto Rico*

**Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская упаковка)) и выпускающий контроль качества**

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания  
Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, SK10 2NA, Великобритания  
*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*  
*Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom*

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО  
АстраЗенека Фармасьютикалз  
123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14  
тел. +7495 7995699  
факс +7495 7995698

Линпарза – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2018-2020