Инструкция по применению
Линпарза Таблетки 100 мг 56 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: ЭббВи
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Олапариб
Количество в упаковке: 1



Описание

Таблетки 100 мг Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от желтого до тёмно-жёлтого 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.

Действующее вещество

Олапариб

Состав

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 100 мг, содержит: Действующее вещество: олапариб 100 мг. Вспомогательные вещества: вспомогательные вещества экструдата: коповидон K28 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 K28 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.

Форма выпуска

Таблетки

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 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 (Cmax) составляет 1,5 часа. Одновременный прием препарата с пищей замедлял скорость всасывания (время достижения максимальной концентрации (tmax) увеличивалось на 2,5 часа, а максимальная концентрация (Cmax) 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 Cmax. 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 14C-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 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 = 76мкМ), 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,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 Cmax 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 Cmax 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 ⩽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 Cmax на 13%, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлда-Пью) AUC была повышена на 8%, а Cmax 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

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: адъювантной терапии раннего HER2-негативного рака молочной .железы: высокого риска у взрослых пациентов с мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию, монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Аденокарцинома поджелудочной железы Препарат Линпарза показан для: поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. Рак предстательной железы Препарат Линпарза показан для: монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. Препарат Линпарза в комбинации с абиратероном и преднизолоном показан для: терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у взрослых пациентов.

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. Метастатическии HER2-негативный рак молочной железы: у пациентов должна быть подтверждена герминальная мутация гена BRCA до начала применения препарата Линпарза. Поддерживающая терапия метастатическои 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 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: у пациенток должна быть подтверждена мутация в генах BRCA - герминальная или соматическая - до начала применения препарата Линпарза. 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 Линпарза в комбинации с абиратероном необходимо обратиться к инструкции по применению этого препарата для получения информации о рекомендованном режиме дозирования (см. раздел "Фармакодинамические свойства"). 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 ингибиторами CYP3A Одновременное применение мощных или умеренных ингибиторов CYP3A не рекомендуется, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов. При необходимости сопутствующего применения мощного ингибитора CYP3A 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 CYP3A 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 ⩽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.

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).

Применение при беременности и кормлении грудью

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").

Побочные действия

Обзор профиля безопасности Монотерапия 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" (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Перечень нежелательных реакции Профиль безопасности основан на обобщенных данных 1826 пациентов с солидными опухолями, получавших монотерапию препаратом Линпарза в завершенных

клинических исследованиях в рекомендованной дозе. Ниже приведены нежелательные реакции в соответствии с предпочтительными терминами, сгруппированные по классам систем и органов. 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 (≥1/10), часто (≥1/100, 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 CTCAE) Частота нежелательных реакций 3-й и больших степеней тяжести по CTCAE Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Миелодисплатический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ)1 Нечасто Нечасто Со стороны крови и лимфатической системы Анемия1 Очень часто Очень часто Нейтропения1 Очень часто Часто Лейкопения1 Очень часто Часто Тромбоцитопения1 Часто Часто Лимфопения1 Часто Часто Со стороны иммунной системы Гиперчувствительность1 Нечасто Редко Ангионевротический отек2 Редко Нарушения метаболизма Снижение аппетита Очень часто Нечасто Со стороны нервной системы Головокружение Очень часто Нечасто Головная боль Очень часто Нечасто Дисгевзия1 Очень часто Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки Кашель1 Очень часто Нечасто Одышка1 Очень часто Часто Со стороны желудочно-кишечного тракта Рвота Очень часто Часто Диарея Очень часто Нечасто Тошнота Очень часто Часто Диспепсия Очень часто Редко Стоматит1 Часто Нечасто Боль в верхней части живота Часто Редко Со стороны кожи и подкожных тканей Сыпь1 Часто Нечасто Дерматит1 Нечасто Редко Узловатая эритема1 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 1 МДС/ОМЛ включает предпочтительно термины: острый миелолейкоз, миелодисплатический синдром и миелолейкоз. Анемия включает предпочтительные термины: анемия, макроцитарная анемия, эритропения, снижение гематокрита, снижение гемоглобина, нормохромная анемия, нормохромная нормоцитарная анемия, нормоцитарная анемия и снижение количества эритроцитов. Нейтропения включает предпочтительные термины: агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, снижение количества гранулоцитов, гранулоцитопения, идиопатическая 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, снижение образования тромбоцитов, снижение тромбокрита 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: афтозные язвы, изъязвления в полости рта и стоматит. Сыпь включает предпочтительные термины: эксфолиативная сыпь, генерализованная эритема, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь и зудящая сыпь. Дерматит включает предпочтительные термины: дерматит, аллергический дерматит и эксфолиативный 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 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 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 S0L02, 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 CTCAE), одн

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Клинические исследования олапариба в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами, включая препараты, повреждающие ДНК, свидетельствуют о потенцировании и удлинении миелосупрессивной токсичности. Доза препарата Линпарза, рекомендуемая в качестве монотерапии, не подходит для комбинированного применения с другими миелосупрессивными противоопухолевыми лекарственными препаратами. Влияние других препаратов на олапариб Мощные и умеренные ингибиторы изоферментов CYP3A Метаболизм олапариба в основном происходит за счет изоферментов цитохрома CYP3A4/5. Одновременное применение олапариба с мощным ингибитором CYP3A итраконазолом повышало среднюю Cmax олапариба на 42% и среднюю 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 Линпарза (см. раздел "Особые указания"). 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 "Особые указания"). В случаях, когда требуется одновременное применение с мощным или умеренным ингибитором CYP3A, 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 CYP3A. Мощные и умеренные индукторы изоферментов CYP3A При совместном применении олапариба с рифамгшцином, мощным индуктором CYP3A, Cmax олапариба снижалась на 71%, AUC - на 87%. Из-за возможности существенного снижения эффективности препарата Линпарза при совместном применении с мощными индукторами CYP3A, такими как фенитоин, рифабутин, рифампин (рифампицин), рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного и др., их совместное применение не рекомендуется (см. раздел "Особые указания"). По данным физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики совместное применение с умеренными индукторами изоферментов CYP3A уменьшает AUC олапариба на 60%. Поэтому из-за возможности существенного снижения эффективности препарата Линпарза при совместном применении с умеренными индукторами CYP3A, такими как бозентан, эфавиренц, этравирин, моданафил, нафциллин и др., их совместное применение не рекомендуется. При необходимости применения умеренного ингибитора CYP3A следует помнить о возможном снижении клинической эффективности препарата

Линпарза (см. раздел "Особые указания"). Влияние олапариба на другие препараты Взаимодействия, опосредованные изоферментом CYP In vitro было показано, что олапариб способен как ингибировать, гак и индуцировать изофермент CYP3A4. Однако данные физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики и клинические данные свидетельствуют о том, что результирующим эффектом является слабое ингибирование изофермента CYP3A4 in vivo. В связи с этим следует с осторожностью применять чувствительные субстраты CYP3A или субстраты с узким терапевтическим диапазоном (например, симвастатин, цизаприд, циклоспорин, алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролимус, такролимус и кветиапин) совместно с препаратом Линапарза. В отношении пациентов, которые одновременно с олапарибом получают субстраты CYP3A с узким терапевтическим диапазоном, рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг. В условиях in vitro была продемонстрирована индукция CYP1A2 и 2B6, при этом в случае изофермента CYP2B6 вероятность клинически значимой индукции наиболее высока. Поэтому одновременное применение с препаратом Линпарза может снижать экспозицию субстратов этих метаболических ферментов. Взаимодействия с белками-переносчиками лекарственных средств Показано, что в условиях in vitro олапариб может ингибировать OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 и MATE2K. Клиническая значимость этого явления неизвестна. Однако нельзя исключать, что олапариб может увеличивать экспозицию субстратов OATP1B1 (например, бозентан, глибенкламид, репаглинид, статины и валсартан), OCT1 (например, метформин), OCT2 (например, сывороточный креатинин), OAT3 (например, фуросемид и метотрексат), MATE1 (например, метформин и цисплатин) и MATE2K (например, метформин). В частности, следует с осторожностью назначать олапариб одновременно с любым препаратом из группы статинов.

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. МДС /ОМЛ Частота МДС/ОМЛ у пациентов, получавших препарат Линпарза в качестве монотерапии в клинических исследованиях, включая период долгосрочного наблюдения, составила менее 1,5%, при этом более высокая частота отмечалась у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией генов BRCA, получивших не менее двух линий платиносодержащей химиотерапии и наблюдавшихся на протяжении 5 лет (см. раздел "Побочное действие"). Большинство случаев завершились летальным исходом. Продолжительность терапии препаратом Линпарза у пациентов с МДС/ОМЛ варьировала от 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. Венозная тромбоэмболия У пациентов, получавпгах препарат Линпарза, отмечались случаи венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию лёгочной артерии, которые не имели единой клинической картины. Более высокая частота венозной тромбоэмболиии наблюдалась у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, которые также получали андроген-депривационную терапию, по сравнению пациентами, получавшими препарат Линпарза по другим одобренным показаниям (см. раздел "Побочное действие"). 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 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 попа 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 CYP3A не рекомендуется (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Если применение мощного или умеренного ингибитора изоферментов цитохрома CYP3A необходимо, доза препарата Линпарза должна быть снижена (см. раздел "Способ применения и дозы"). Совместное применение препарата Линпарза с мощными или умеренными индукторами изоферментов цитохрома CYP3A не рекомендуется. Если пациенту, уже получающему препарат Линпарза, необходима терапия мощным или умеренным индуктором CYP3A, следует помнить о возможности существенного снижения клинического эффекта препарата Линпарза (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: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.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.