

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «17» 11 2020 г.
№N033951 (100 мг)
№N033950 (150 мг)

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Линпарза®

Международное непатентованное название

Олапариб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и 150 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Олапариб.

Код АТХ L01XX46

Показания к применению

- рак яичников
 - в качестве поддерживающей монотерапии первой линии у взрослых пациенток при распространённом (III и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичников, маточных труб или первичном перитонеальном раке высокой степени злокачественности с наличием мутации гена BRCA1/2 (герминальной и/или соматической), ответивших (полностью или частично) на платиносодержащую химиотерапию первой линии.
 - в качестве поддерживающей монотерапии у взрослых пациенток при платиночувствительном рецидивирующем (ПЧР) эпителиальном раке яичников, маточных труб или первичном перитонеальном раке высокой степени злокачественности, ответивших (полностью или частично)

на платиносодержащую химиотерапию.

– рак молочной железы

- в качестве монотерапии для лечения HER2-отрицательного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы у взрослых пациентов с наличием герминальных мутаций гена BRCA1/2. До начала лечения препаратом Линпарза® пациенты должны получить лечение антрациклинами и таксанами в (нео)адьювантном режиме или для терапии метастатического процесса при отсутствии противопоказаний к таковым.

У пациентов с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы должно быть установлено прогрессирование заболевания на фоне или после предшествующей эндокринной терапии, или наличие противопоказаний к эндокринной терапии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- нарушение функции печени тяжёлой степени тяжести (класс C по классификации Чайлд-Пью)
- нарушение функции почек тяжёлой степени тяжести или терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат применяют по назначению врача. В следующих случаях следует проконсультироваться с врачом перед применением препарата и во время лечения:

- в случае низкого содержания форменных элементов крови, например низкое содержание красных или белых кровяных тел, низкое содержание тромбоцитов, включая признаки и симптомы, на которые необходимо обращать внимание (например, лихорадка или инфекция, образование гематом или кровотечения). В редких случаях они могут служить признаками более серьёзных проблем с костным мозгом, таких как «миелодиспластический синдром» (МДС) или «острый миелолейкоз» (ОМЛ).
- в случае появления каких-либо новых симптомов или ухудшения уже имеющихся симптомов в виде одышки, кашля или свистящего дыхания. У небольшого количества пациентов, получавших препарат Линпарза®, отмечалось воспаление лёгких (пневмонит), который является серьёзным заболеванием и часто может потребовать стационарного лечения.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Следует сообщить лечащему врачу, если пациент принимает, недавно принимал или может принять какие-либо другие лекарственные препараты, включая препараты, приобретенные без рецепта врача и растительные препараты. Это связано с тем, что препарат Линпарза® может влиять на действие некоторых других препаратов. В свою очередь, другие препараты также могут влиять на действие препарата Линпарза®.

Следует сообщить лечащему врачу о текущем или планируемом лечении одним из следующих препаратов:

- любые другие противоопухолевые препараты
- вакцины или лекарственные средства, которые подавляют иммунную систему, поскольку может понадобиться тщательный мониторинг состояния пациента
- итраконазол, флуконазол, применяемые при грибковых инфекциях
- телитромицин, кларитромицин, эритромицин, применяемые при бактериальных инфекциях
- ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром или кобициклатом, боцепревир, телапревир, невирапин, эфавиренз, применяемые при вирусных инфекциях, включая ВИЧ
- рифампицин, рифапентин, рифабутин, применяемые при бактериальных инфекциях, включая туберкулез (ТБ)
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, применяемые в качестве седативного средства или для лечения приступов (судорог) и эпилепсии
- растительные лекарственные средства, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), применяемые в основном при депрессии
- дигоксин, дилтиазем, фуросемид, верапамил, валсартан, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонии (высокого кровяного давления)
- бозентан, применяемый для лечения лёгочной артериальной гипертонии
- статины, например, симвастатин, правастатин, розувастатин, применяемые для снижения уровня холестерина в крови
- дабигатран, применяемый для разжижения крови
- глибенкламид, метформин, репаглинид, применяемые для лечения диабета
- алкалоиды спорыньи, применяемые для лечения мигрени и головной боли
- фентанил, применяемый для снятия болевого синдрома при раковых опухолях
- пимозид, кветиапин, применяемые для лечения проблем психического здоровья
- цизаприд, применяемый для лечения заболеваний желудка
- колхицин, применяемый для лечения подагры
- циклоспорин, сиролимус, такролимус, применяемые для подавления

иммунной системы

- метотрексат, применяемый для лечения рака, ревматоидного артрита и псориаза

Возможно влияние и других лекарственных препаратов, кроме перечисленных выше, на препарат Линпарза®.

Не рекомендуется употребление грейпфрутового сока в период лечения препаратом Линпарза®, поскольку грейпфрутовый сок может повлиять на действие препарата.

Специальные предупреждения

Гематологическая токсичность

Гематологическая токсичность была зарегистрирована у пациентов, получавших олапариб, включая клинические диагнозы и/или лабораторные отклонения слабой или умеренной степени тяжести (1 или 2 степени тяжести по классификации СТСАЕ) — анемия, нейтропения, тромбоцитопения и лимфопения. Терапия препаратом Линпарза® не должна быть инициирована, до тех пор, пока состояние пациента не восстановилось после проявления гематологической токсичности, вызванной предшествующей противоопухолевой терапией (уровень гемоглобина, количество тромбоцитов и количество нейтрофилов должны быть в пределах нормы или ≤ 1 степени тяжести по классификации СТСАЕ). Клинический анализ крови пациента рекомендуется выполнить до начала терапии препаратом Линпарза®, с ежемесячным его повторением в течение первых 12 месяцев лечения, и затем, периодически во время лечения для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров.

В случае развития тяжелой степени гематологической токсичности или возникновения необходимости для частых гемотрансфузий, терапию препаратом Линпарза® следует приостановить и провести соответствующее гематологическое обследование. Если отклонения от нормы гематологических показателей сохраняются спустя 4 недели после прекращения приёма Линпарза®, рекомендуется проведение исследования костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.

Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз

Общая частота миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ) у пациентов, получавших лечение препаратом Линпарза® в ходе исследований монотерапии олапарибом, включая наблюдение за пациентами с целью оценки длительной выживаемости, составила <1.5% и, в большинстве случаев имел место летальный исход. Длительность терапии олапарибом у пациентов с развившимся впоследствии МДС/ОМЛ колебалась от <6 мес. до >2 лет; данные с более длительными продолжительностями воздействия ограничены. У всех пациентов данной группы были потенциальные предрасполагающие

факторы для развития МДС/ОМЛ, после получения предыдущей химиотерапии препаратами платины. Многие пациенты также получали другие лекарственные препараты, повреждающие ДНК, и лучевую терапию. Большинство случаев МДС/ОМЛ наблюдалось у пациентов с герминальной мутацией 1 или 2 гена предрасположенности к раку молочной железы (гBRCA1/2). Частота случаев МДС/ОМЛ была одинаковой среди пациентов с герминальной мутацией 1 BRCA и 2 BRCA (1.7% и 1.4%, соответственно). Некоторые пациенты имели рак или дисплазию костного мозга в анамнезе. При подтверждении наличия МДС/ОМЛ во время терапии препаратом Линпарза® рекомендуется отменить препарат Линпарза® и назначить больному соответствующую терапию.

Пневмонит

Пневмонит, включая случаи с летальным исходом, отмечен у <1.0% пациентов, получавших препарат Линпарза® в ходе исследований. Сообщения о пневмоните характеризовались наличием предрасполагающих факторов (рак и/или метастазы в лёгких, фоновое заболевание лёгких, курение в анамнезе и/или предшествующие химиотерапия и лучевая терапия, и эти сообщения не имели клинической закономерности. В случаях, когда у пациента отмечается появление новых симптомов или ухудшение уже 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 обследование пациента. При подтверждении диагноза пневмонит терапию препаратом Линпарза® следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность препарата Линпарза® у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

Контрацепция и применение в период беременности и лактации

Женщины

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности в период применения препарата Линпарза®, и на момент начала терапии исключить вероятность беременности. Всем женщинам, не достигшим менопаузы, перед началом лечения и регулярно на протяжении лечения необходимо проводить тест на определение беременности.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендовано использовать два вида надёжной высокоэффективной и дополняющей друг друга контрацепции перед началом терапии, во время терапии и в течение 1 месяца после приёма последней дозы препарата Линпарза®, в случае если выбранным методом контрацепции не является воздержание.

Необходимо учитывать, что препарат Линпарза® может снижать эффективность некоторых гормональных контрацептивов. В связи с этим, во время лечения необходимо рассмотреть возможность использования

дополнительного негормонального метода контрацепции. Для пациенток с гормонозависимым раком следует рассмотреть два негормональных метода контрацепции.

Не следует применять препарат во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, которые не используют надёжные методы контрацепции во время терапии и в течение 1 месяца после приёма последней дозы.

Грудное вскармливание противопоказано во время лечения препаратом Линпарза® и в течение 1 месяца после приёма последней дозы.

Мужчины

Пациенты мужского пола должны использовать презерватив во время терапии и в течение 3 месяцев после приёма последней дозы препарата Линпарза® при половом контакте с беременной женщиной или женщиной репродуктивного возраста. Партнёрши пациентов-мужчин также должны использовать высокоэффективную контрацепцию. Пациенты не должны являться донорами спермы во время терапии и в течение 3 месяцев после приёма последней дозы препарата Линпарза®.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Линпарза® оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты, которые принимают препарат, могут испытывать усталость, астению или головокружение. Пациентам с такими симптомами следует с осторожностью водить автотранспорт или работать с механизмами.

Рекомендации по применению

Терапию препаратом Линпарза® следует начинать под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе 600 мг. Для снижения дозы рекомендуется таблетка 100 мг.

Пациентки с платиночувствительным рецидивом (ПЧР) эпителиального рака яичников, маточных труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности, ответившие (полностью или частично) на платиносодержащую химиотерапию, должны начинать лечение препаратом Линпарза® не позднее 8 недель после завершения последней дозы платиносодержащей терапии.

Частота применения с указанием времени приема

Для перорального применения. Таблетки Линпарза® следует проглатывать целиком, не разжёвывая, не измельчая, не растворяя и не разделяя. Таблетки Линпарза® можно применять независимо от приёма пищи.

Длительность лечения

Поддерживающая терапия первой линии запущенного рака яичников с мутацией BRCA

Пациентки могут продолжать лечение до радиологического прогрессирования заболевания, недопустимой токсичности или в течение 2 лет, если отсутствует радиологическое доказательство заболевания спустя 2 года терапии. Пациентки с доказанным заболеванием спустя 2 года, которым, по мнению лечащего врача, дальнейшая терапия препаратом является целесообразной, могут получать препарат Линпарза® и по истечении 2 лет.

Поддерживающая терапия платиночувствительного рецидивирующего рака яичников

Для пациенток с платиночувствительным рецидивом эпителиального рака яичников, фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности рекомендуется продолжать лечение до прогрессирования основного заболевания или недопустимой токсичности.

HER2-отрицательный рак молочной железы с мутацией gBRCA1/2

Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания или недопустимой токсичности.

Отсутствуют данные эффективности и безопасности препарата Линпарза® в качестве поддерживающей повторной терапии после первого или последующего рецидивов у пациенток с раком яичников или в отношении повторного лечения пациентов с раком молочной железы.

Важные различия в дозировании между препаратом Линпарза® в виде таблеток и в виде капсул

Таблетки препарата Линпарза® 100 мг и 150 мг не могут быть назначены вместо капсул 50 мг, в связи с разницей в дозировке и биодоступности каждой из указанных лекарственных форм. Поэтому, следует соблюдать специфические рекомендации по дозировке для каждой лекарственной формы.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеются ограниченный опыт передозировки олапарибом. Не было отмечено неожиданных нежелательных реакций у пациентов, принимавших суточную дозу до 900 мг таблеток олапариба в течение двух дней.

Симптомы: симптомы передозировки не установлены.

Лечение: отсутствует специфическое лечение в случае передозировки препаратом Линпарза®. В случае передозировки врачи должны следовать общим поддерживающим мерам и назначить симптоматическое лечение.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз

В случае пропуска доза препарата Линпарза®, следующая обычная доза должна быть принята в плановое время.

Корректировка дозы

Корректировка дозы при нежелательных реакциях

Для устранения таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота, диарея и анемия лечение может быть приостановлено с возможностью рассмотрения снижения дозы.

Рекомендуемое снижение дозы составляет снижение до 250 мг, взятых в виде 1 таблетки 150 мг и 1 таблетки 100 мг два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе олапариба 500 мг.

При необходимости дальнейшего снижения дозы, рекомендуется снижение до 200 мг, взятых в виде 2 таблеток по 100 мг два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе олапариба 400 мг.

Корректировки дозы при одновременном применении с ингибиторами СУРЗА

Одновременное применение олапариба с ингибиторами СУРЗА сильного и умеренного действия не рекомендуется и следует рассмотреть возможность назначения альтернативных средств. При необходимости одновременного применения с ингибитором СУРЗА сильного действия, рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза[®] до 100 мг два раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 200 мг. При необходимости одновременного применения с ингибитором СУРЗА умеренного действия, рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза[®] до 150 мг (1 таблетка 150 мг) два раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 300 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Для пациентов пожилого возраста коррекция начальной дозы не требуется. Имеются ограниченные клинические данные по применению у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек лёгкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин.) корректировка дозы не требуется.

Рекомендуемая доза препарата Линпарза[®] для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин.) составляет 200 мг (2 таблетки по 100 мг) два раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 400 мг.

Препарат Линпарза[®] не рекомендуется для применения у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени тяжести или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.), поскольку безопасность и фармакокинетика препарата не изучались у данной группы пациентов. Применение препарата Линпарза[®] у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени тяжести возможно только, если польза превышает потенциальный риск, при этом необходим тщательный мониторинг функции почек пациента и наблюдение на предмет появления нежелательных явлений.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени лёгкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) коррективная доза не требуется.

Не рекомендуется применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку безопасность и фармакокинетика у данной группы пациентов не изучались.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития. Категории частоты определяются в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (исходя из известных данных, не может быть оценена).

Очень часто

- анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения
- чрезмерная усталость (в т.ч. астения)
- головокружение, головная боль, дисгевзия (извращение вкуса)
- кашель, одышка
- снижение аппетита
- рвота, диарея, тошнота, диспепсия, изжога, боль в верхней части живота

Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

- лимфопения
- тромбоцитопения (образование гематом или кровотечения более длительно, чем обычно)
- нейтропения, лейкопения, с лихорадкой или без
- сыпь, дерматит
- стоматит
- повышение креатинина в плазме крови

Не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

- реакции гиперчувствительности (аллергическая сыпь, затруднение при дыхании или глотании, головокружение), дерматит
- повышение среднего объёма эритроцитов

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

Экструдат

активное вещество - олапариб 100 мг или 150 мг

вспомогательные вещества: коповидон К28, кремния оксид коллоидный безводный

Пост-экструзия

вспомогательные вещества: маннитол, кремния оксид коллоидный безводный, натрия стеарилфумарат

состав оболочки: гипромеллоза 2910 (6 мПа·с), макрогол 400, титана диоксид (E171), железа оксид жёлтый (E172), железа оксид черный (E172)*.

* для дозировки 150 мг

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от желтого до темно-желтого цвета, с гравировкой «OP 100» на одной стороне (*для дозировки 100 мг*).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от зеленого до зелено-серого цвета, с гравировкой «OP 150» на одной стороне (*для дозировки 150 мг*).

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из жесткой ламинированной алюминиевой подложки и фольги алюминиевой лакированной.

По 7 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

AbbVie Limited, Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta, Пуэрто-Рико, США

Тел.: +1 787 970-1800

Факс: +1 787 608-3872

Адрес электронной почты: adverse.events.kz@astrazeneca.com

Держатель регистрационного удостоверения

AstraZeneca AB, 18 CE- 151 85, Södertälje, Швеция

Тел.: +46 8 553 260 00

Факс: +46 8 553 290 00

Адрес электронной почты: adverse.events.kz@astrazeneca.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022

Ул. Шевченко, 144

Телефон: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

e-mail: adverse.events.kz@astrazeneca.com