



# Сучасні підходи до діагностики і лікування метастатичного

## кастраційно-резистентного раку передміхурової залози



**Рак передміхурової залози (РПЗ) у світі є другим за поширеністю видом злоякісних новоутворень у чоловіків (H. Sung et al., 2021). За даними Національного канцер-реєстру за 2020-2021 рр., РПЗ є третім за поширеністю у чоловіків. Станом на 2020 р. зареєстровано 6432 нових випадки захворювання та 3072 летальних випадки, спричинених прогресуванням РПЗ. Це свідчить про актуальність проблеми РПЗ, яка широко обговорювалася у рамках науково-практичної конференції MOVEMBER-2023: «Новітні технології в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи», що пройшла у гібридному форматі 10-11 листопада у м. Київ.**



Сателітний симпозиум, присвячений метастатичному кастраційно-резистентному РПЗ (мКРРПЗ) розпочався з доповіді хірурга-уролога, онколога, завідувача Центру сучасної урології Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидата медичних наук Сергія Івановича Приндюка, який висвітлює еволюцію терапії РПЗ.

— Історично першим варіантом лікування РПЗ була гормональна терапія, у контексті якої важливе значення належить антиандрогенним лікарським засобам. Перше покоління антиандрогенних препаратів за даними Європейської асоціації урологів (EAU) виключено з рекомендацій щодо лікування метастатичного РПЗ. Сьогодні активно впроваджуються нові гормональні препарати (НГП), розроблені для лікування мКРРПЗ, які у поєднанні з андрогендеприваційною терапією показані до застосування у пацієнтів з ранньою стадією метастатичного гормоночутливого РПЗ. Однак зберігається потреба у покращенні стандартів надання медичної допомоги хворим на мКРРПЗ, оскільки майже у 40% пацієнтів з РПЗ розвивається метастатична хвороба (A. Sciarra et al., 2014). У рекомендаціях EAU зазначається про препарати, які можуть використовуватися у системній терапії хворих на мКРРПЗ, проте окремим пунктом виділено й нові агенти — інгібітори полі(АДФ-рибозо) полімерази (інгібітори PARP), застосування яких відкрило нові можливості у лікуванні мКРРПЗ.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук Олег Анатолійович Войленко розповів про сучасні підходи до діагностики та лікування мКРРПЗ.

— мКРРПЗ є термінальною стадією РПЗ, яка асоціюється з високою смертністю. Мутації можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ, тому тестування на їх наявність показане пацієнтам з метастатичним РПЗ, пацієнтам з РПЗ групи високого ризику та членам їх родин з РПЗ до 60 років, чоловікам з кількома членами сім'ї з діагнозом РПЗ у віці до 60 років, чоловікам з сімейною історією гермінальних мутацій або сімейною історією множинних видів раку на одній сімейній лінії.

Вибір методів лікування мКРРПЗ є багатофакторним і залежить від попереднього лікування метастатичного гормоночутливого РПЗ чи мКРРПЗ, відомих генетичних змін та статусу мікросателітної нестабільності, відомих гістологічних варіантів і дефіциту відновлення ДНК, загального стану пацієнта та наявності супутніх захворювань. У лікуванні хворих на мКРРПЗ важлива увага належить спостереженню, яке включає проведення фізикального огляду, визначення рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) через кожні 3 місяці, проведення рентген-радіологічного обстеження через кожні 3-6 місяців, особливо при підвищенні рівня ПСА, та контроль гематологічних показників, показників функції нирок і печінки, рівня тестостерону, лужної фосфатази перед початком кожного циклу лікування.

Таким чином, лікування хворих на мКРРПЗ є багатофакторним, однак при його призначенні слід проводити належний контроль за ефективністю терапії та розвитком побічних ефектів.



Лікар-генетик клініки Verum (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка виступив з доповіддю «Біологія пухлини: практичні аспекти у роботі лікаря-уролога».

— Одним із найважливіших молекулярних і генетичних механізмів, залучених у процес канцерогенезу, є андроген-сигнальний шлях і система репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). У клінічній практиці звичним є послідовне використання різних класів лікарських засобів у режимі монотерапії. Однак сучасною перспективною стратегією є застосування у пацієнтів з РПЗ комбінованої терапії, в основі якої лежить посилення протипухлинного ефекту НГП іншим лікарським засобом. Прикладом поєднаного використання лікарських препаратів є призначення інгібіторів андрогенових рецепторів (АР) та інгібіторів PARP. Це пов'язано з тим, що інактивація АР призводить до дефіциту HRR, який є необхідною умовою для подальшого застосування інгібіторів PARP (вони у поєднанні викликають накопичення одно- та дволанцюгових розривів ДНК, що призводить до геномної нестабільності та загибелі пухлини). Застосування олапарибу й абіратерону характеризується синергічним ефектом, що призводить до покращення результатів першої лінії терапії у пацієнтів з мКРРПЗ, незалежно від мутаційного статусу в генах HRR (J. Mateo et al., 2015; M.J. Schiewe et al., 2012; W.R. Pokinghorn et al., 2013; M. Asim et al., 2017). Тобто поєднання інгібіторів PARP і НГП є обґрунтованим з погляду їх синергічного терапевтичного ефекту при РПЗ.



Завідувач відділення хімотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик висвітлює зміну парадигми лікування мКРРПЗ на основі отриманих результатів вивчення клінічної ефективності та безпеки застосування комбінації олапарибу й абіратерону у дослідженні PROpel.

— РПЗ займає важливе місце у структурі онкологічних захворювань, однак не є однією з найбільш агресивних форм раку. РПЗ найчастіше діагностується у чоловіків віком від 65 до 74 років, проте існує тенденція до зростання захворюваності у молодшому віці. Біохімічний рецидив призводить до прогресування РПЗ і розвитку мКРРПЗ, при якому, за даними Американського товариства клінічної онкології, 5-річна виживаність пацієнтів складає близько 30%. Це не свідчить про сприятливий прогноз для цієї групи пацієнтів при подальшому прогресуванні захворювання. Незважаючи на наявні варіанти системної терапії, існує постійна потреба у визначенні нових підходів до покращення результатів лікування пацієнтів з мКРРПЗ, що пов'язано з їх низькою виживаністю. За даними, нещодавно оприлюдненими на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO), призначення імунотерапії у пацієнтах з мКРРПЗ не супроводжувалося успіхом, тоді як використання імунотерапії сьогодні сприяє подовженню виживаності у пацієнтів з меланою шкіри, раком легень й іншими онкологічними захворюваннями. Медіана загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів

при застосуванні терапії, яка продовжує життя (наприклад, абіратерону, ензалутаміду, доцетакселу та ін.), у клінічних дослідженнях складає приблизно 3 роки, проте у клінічній практиці є коротшою — приблизно 2 роки (D.J. George et al., 2020; C.I. Ryan et al., 2015). D.J. George та співавт. (2020) зазначали, що тільки половина з усіх пацієнтів, які розпочали першу лінію терапії, згодом зможуть отримати другу лінію, з них близько 16% хворих — третю лінію лікування.

Дані дослідження PROpel розширюють можливості застосування олапарибу при мКРРПЗ. Комбінований ефект олапарибу й НГП характеризується тим, що пригнічення PARP посилює активність НГП шляхом АР-залежної транскрипції, тоді як НГП індукують дефіцит HRR і підвищують сприйнятливості до інгібування PARP. Така взаємодія олапарибу та НГП характеризується їх вираженою протипухлинною активністю при мКРРПЗ з позитивним і негативним статусом мутацій у генах HRR. У дослідженні PROpel олапариб та абіратерон застосовували у повній дозі, призначеній для монотерапії, що максимізувало потенційну користь для пацієнтів з мКРРПЗ, незалежно від статусу мутацій у генах HRR (M.J. Schiewe et al., 2012; J.F. Goodwin et al., 2013; M. Asim et al., 2017; L. Li et al., 2017; N. Ciarke et al., 2022). Комбінований протипухлинний ефект інгібіторів PARP та НГП пов'язаний з тим, що олапариб, пригнічуючи активність АР-залежних генів, підвищує протипухлинну активність абіратерону, тоді як останній викликає дефіцит HRR та підвищує чутливість до олапарибу. Комбінований ефект препаратів є дозозалежним, оскільки при підвищенні дози олапарибу наростає геномна нестабільність пухлини, що було показано на стадії доклінічних досліджень (N. Shore et al., 2021).

Користь комбінованої терапії олапарибом та абіратероном у першій лінії у пацієнтів з мКРРПЗ незалежно від статусу мутації в генах HRR вивчали у дослідженні PROpel. До нього залучали осіб віком від 18 років, які мали гістологічно чи цитологічно підтверджену аденокарциному передміхурової залози з принаймні одним задокументованим метастатичним ураженням за результатами комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії та функціональним статусом 0-1 за шкалою ECOG. До участі у дослідженні допускалися пацієнти, які раніше отримували доцетаксел при мКРРПЗ та інші НГП (за винятком абіратерону) у разі припинення їх прийому більше ніж за 12 місяців до рандомізації.

Хворих було розподілено у співвідношенні 1:1 у групи для отримання абіратерону у дозі 1000 мг 1 раз на день у комбінації з олапарибом у дозі 300 мг 2 рази на день та преднізоном/преднізолоном у дозі 5 мг 2 рази на день або плацебо у комбінації з абіратероном та преднізоном/преднізолоном. Лікування досліджуванним препаратом продовжувалося до прогресування захворювання, підтвердженого на основі оцінки дослідника з використанням критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах версії 1.1 для уражень м'яких тканин і критеріїв Робочої групи з раку простати-3 для уражень кісток, появи неприйнятної токсичності препаратів або відкликання пацієнтом згоди на участь у дослідженні. Після об'єктивного прогресування захворювання подальше лікування здійснювалося на розсуд дослідника. Перехід від плацебо до прийому олапарибу з абіратероном не допускався.

PROpel було єдиним клінічним дослідженням, до якого включали пацієнтів з наявними симптомами хвороби, що максимально наближувало популяцію учасників до популяції пацієнтів у клінічній практиці. Початкові характеристики пацієнтів були добре збалансовані між групами. На основі тестування наявності мутацій у генах HRR 28,4 та 69,3% пацієнтів були включені у підгрупи за наявністю або відсутністю мутації в генах HRR відповідно. У 2,3% пацієнтів статус мутацій у генах HRR був невідомим.

Продовження на стор. 18.

# Сучасні підходи до діагностики і лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 17.

Медіана радіологічної виживаності без прогресування (рВБП) за оцінкою дослідника була на понад 8 місяців довшою у групі абіратерону й олапарибу, ніж у хворих, які отримували абіратерон та плацебо, – 24,8 та 16,6 місяця відповідно (відношення ризиків – ВР – 0,66; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,54-0,81;  $p < 0,001$ ). Переваги застосування комбінації олапарибу й абіратерону у подовженні медіани виживаності без прогресування більше ніж на 11 місяців порівняно з монотерапією абіратероном були отримані при оцінюванні даних незалежним комітетом у засліпленому режимі. Медіана ЗВ у групі олапарибу й абіратерону склала 42,1 місяця, що раніше не було досягнуто у жодному клінічному дослідженні мКРППЗ III фази, порівняно з 34,7 місяця у групі плацебо з абіратероном (ВР 0,81; 95% ДІ 0,67-1,00;  $p = 0,054$ ). Частота об'єктивної відповіді становила 58,4% у групі абіратерону й олапарибу проти 48,1% у групі абіратерону та плацебо (відношення шансів – ВШ – 1,60; 95% ДІ 1,02-2,53). При застосуванні комбінації олапарибу й абіратерону спостерігалось зростання підтвердженої за рівнем ПСА частоти відповіді на 10% (79,3 проти 69,2%) порівняно з комбінацією плацебо та абіратерону. Медіана часу до прогресування за рівнем ПСА не була досягнута при отриманні абіратерону й олапарибу та становила 12 місяців у групі абіратерону та плацебо (ВР 0,55; 95% ДІ 0,45-0,68; N.W. Clarke et al., 2022).

У групі олапарибу й абіратерону пацієнти не відзначали клінічно значущої різниці щодо таких аспектів самопочуття, як фізичний, соціальний/сімейний, емоційний і функціональний, порівняно з групою монотерапії абіратероном (F. Saad et al., 2022). Найчастішими побічними ефектами (ПЕ) у групі олапарибу й абіратерону були анемія, втома або астенія та нудота. Проте всі ПЕ були контрольованими та мали легкий і помірний ступінь тяжкості, при цьому близько 83% пацієнтів продовжували прийом олапарибу й отримували від цього клінічну користь (N.W. Clarke et al., 2023).

Рекомендована початкова доза олапарибу становить 2 таблетки по 150 мг 2 рази на добу незалежно від вживання їжі. При призначенні препарату варто наголошувати, що не слід приймати більше ніж 4 таблетки на добу, запивати препарат з грейпфрутовим чи апельсиновим соком. Якщо хворий пропустив прийом необхідної дози лікарського засобу, наступну дозу приймають згідно з графіком. У хворих із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості призначати лікарський засіб варто у дозі 200 мг 2 рази на добу, при цьому у пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю легкого ступеня немає потреби коригувати дозу препарату. Перед початком прийому олапарибу рекомендовано провести загальний аналіз крові, визначити рівень сечовини/електролітів і показники функції печінки. Не варто розпочинати прийом олапарибу після розвитку гематологічної токсичності у пацієнта після застосування попередньої протипухлинної терапії до відновлення його загального стану.

Отже, на основі даних дослідження PROpel було схвалено нову опцію першої лінії терапії мКРППЗ незалежно від статусу мутацій у генах *HRR* – олапариб у поєднанні з абіратероном. При їх застосуванні відмічалися зростання медіани рВБП і ЗВ та очікуваний профіль безпеки.



**Професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін** представив дані дослідження PROfound щодо можливостей лікування мКРППЗ у другій та наступних лініях.

– Сьогодні кількість пацієнтів, які отримують лікування, що продовжує життя при мКРППЗ, істотно знижується з кожною лінією. Мутації в генах репарації ДНК можуть призвести до геномної нестабільності та стимулювати ріст

пухлини. При цьому найчастіше спостерігаються дволанцюгові розриви ДНК, репарація яких відбувається шляхом гомологічної рекомбінації (R. Roy et al., 2012). Приблизно у 28% пацієнтів з РПЗ наявні гермінальні або соматичні мутації генів, що беруть участь у репарації ДНК шляхом *HRR*. Переважно спостерігаються мутації генів *BRCA*, при цьому мутації гена *BRCA2* виявляють у 9 разів частіше, ніж *BRCA1*. Частота гермінальних мутацій *HRR* може бути вищою у пацієнтів деяких етнічних груп та осіб з обтяженим сімейним анамнезом (J. de Bono et al., 2020). Наявність мутацій у генах *BRCA* є предиктором агресивного перебігу захворювання, оскільки носії мутацій цього гена мають більший розмір пухлини та вищу суму балів за шкалою Глісона, ніж хворі без мутацій (E. Castro et al., 2015). За даними Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2022), пацієнтам з місцево-поширеним або метастатичним РПЗ необхідно проводити тестування на наявність таких мутацій у генах *HRR*, як *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CHEK2* та *CDK12*.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстрованими препаратами класу інгібіторів *PARP* є олапариб (рекомендований до застосування при раку яєчника, молочної, підшлункової та передміхурової залози) та талазопариб (можна призначати тільки при раку молочної залози).

Ефективність і безпеку застосування олапарибу порівняно з НГП у пацієнтів з мКРППЗ та мутаціями в генах *HRR* оцінювали у дослідженні PROfound. У ньому взяли участь чоловіки віком  $\geq 18$  років із підтвердженим мКРППЗ, у яких відмічалось прогресування захворювання на тлі попередньої терапії НГП (наприклад, ензалутамідом чи абіратероном, що застосовувалися для лікування мКРППЗ). Іншим критерієм відбору у дослідження стали результати генетичного тестування, які свідчили про наявність мутацій у генах *HRR*. У дослідження також допускалися пацієнти, які раніше отримували лікування таксанами.

Пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групі для отримання стандартної дози олапарибу (300 мг 2 рази на день), або ензалутаміду (160 мг 1 раз на день), або абіратерону (1000 мг 1 раз на добу) у комбінації з преднізоном (5 мг 2 рази на добу). У дослідженні також було виділено 2 когорти пацієнтів: когорта А включала хворих із принаймні однією зміною в *BRCA1*, *BRCA2* або *ATM*, а в когорту В входили пацієнти з принаймні однією зміною в будь-якому з інших 12 заздалегідь визначених генів. Перехід на прийом олапарибу був дозволений після прогресування захворювання на основі даних методів візуалізації.

При оцінюванні початкових характеристик пацієнтів мутації найчастіше виявляли в генах *BRCA2* (у 8,7% випадків), *ATM* (у 5,9%) та *CDK12* (у 6,3% випадків). У результаті було показано, що медіана рВБП була більш ніж удвічі довшою у хворих, що приймали олапариб (7,4 місяця), порівняно з особами, яким повторно призначали НГП (3,6 місяця; ВР 0,34; 95% ДІ 0,25-0,47;  $p < 0,001$ ). Для пацієнтів із мутаціями *BRCA* рВБП становила 9,8 місяця у групі олапарибу та 3,0 місяця в контрольній групі (ВР 0,22; 95% ДІ 0,15-0,32). Це свідчить про зниження ризику радіологічного прогресування або смерті на 78% порівняно з лікуванням за вибором лікаря (J. de Bono et al., 2020). Медіана ЗВ в когорті А становила 19,1 місяця у групі олапарибу та 14,7 місяця у групі повторного отримання НГП (ВР 0,69; 95% ДІ 0,50-0,97;  $p = 0,02$ ), що підтверджує зниження ризику смерті у учасників, які приймали олапариб (M. Hussain et al., 2020). Для пацієнтів із мутаціями *BRCA1/2* застосування олапарибу супроводжувалося збільшенням медіани ЗВ на 5,7 місяця порівняно з групою повторного лікування НГП (медіана ЗВ становила 20,1 проти 14,4 місяця відповідно; ВР 0,63; 95% ДІ 0,42-0,95). Це свідчить про зниження ризику смерті на 37% порівняно з лікуванням за вибором лікаря (J. de Bono et al., 2019).

При оцінюванні результатів дослідження потрібно враховувати, що близько 2/3 пацієнтів, які отримували терапію за вибором лікаря, перейшли на прийом олапарибу. Це потенційно могло вплинути на остаточний результат дослідження (R. Evans et al., 2021).

Частота об'єктивної відповіді у групі олапарибу становила 33% проти 2% у групі повторного лікування НГП (ВШ 20,86; 95% ДІ 4,18-379,18;  $p < 0,001$ ). Таким чином, при застосуванні олапарибу у значно більшій кількості пацієнтів було досягнуто об'єктивної відповіді (J. de Bono et al., 2019).

У когортах А та В застосування олапарибу супроводжувалося доброю переносимістю. Найчастішими ПЕ, пов'язаними з прийомом олапарибу, були анемія та нудота. Скарги пацієнтів на втому спостерігалися однаково часто у групах олапарибу та терапії за вибором лікаря (ензалутамід/абіратерон; M. Hussain et al., 2015). Пацієнти у групі олапарибу отримували лікування майже вдвічі довше, ніж учасники контрольної групи: медіана тривалості лікування складала 7,4 та 3,9 місяця відповідно. Тобто монотерапія олапарибом є варіантом лікування пацієнтів з мКРППЗ, які є носіями мутації *BRCA* та в яких спостерігалось прогресування захворювання на тлі застосування НГП. Отже, у разі виявлення метастазів або прогресування захворювання на фоні прийому НГП слід проводити тестування всіх пацієнтів із РПЗ на наявність мутацій *BRCA* шляхом аналізу пухлинної тканини. Це допоможе визначити прогноз, встановити наявність потенційних сімейних ризиків і розробити критерії призначення монотерапії олапарибом (J. de Bono et al., 2020). Сучасні рекомендації NCCN (2023), спільні настанови EAU, Європейського товариства урогенітальної радіології (ESUR), Європейського товариства ядерної медицини (EANM), Європейського товариства променевої терапії та онкології (ESTRO), Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP), Міжнародного товариства геріатричної онкології (SIOG) та національна клінічна настанова щодо ведення пацієнтів з РПЗ підтверджують доцільність застосування олапарибу у пацієнтів з мутаціями в генах *HRR*.

Отже, у дослідженні PROfound було показано ефективність застосування олапарибу у другій лінії терапії у пацієнтів з мКРППЗ та мутаціями в генах *HRR*, які попередньо отримували НГП. Олапариб є інгібітором *PARP*, який покращує ЗВ при мКРППЗ з мутаціями в генах *HRR* порівняно з призначенням НГП, що свідчить про важливість тестування у цієї групи пацієнтів.



**Молекулярний генетик Медичної лабораторії CSD LAB (м. Київ) Денис Сергійович Козаков** у своїй доповіді зробив акцент на ролі молекулярних досліджень у профілактиці та менеджменті пацієнтів з РПЗ.

– Молекулярні дослідження мутацій у генах системи *HRR* є незамінними у клінічній практиці, зокрема з метою профілактики та при веденні пацієнтів з РПЗ. На ранній стадії РПЗ проведення тестування може мати обмежений вплив на вибір подальшої тактики. У настановах NCCN, ESMO тощо зазначається, що дослідження генетичного матеріалу на наявність мутацій у генах системи *HRR* на пухлинних зразках є пріоритетними у пацієнтів з мКРППЗ. Проведення цього дослідження потребує відповідної обробки та зберігання генетичного матеріалу. Ключовим елементом оптимальної селекції й обробки зразків біопсії є мультидисциплінарний підхід команди спеціалістів при проведенні молекулярного дослідження на зразку пухлинної тканини. Якщо біоптати недоступні для тестування, як альтернатива може розглядатися визначення наявності мутацій генів *HRR* за циркулюючою пухлинною ДНК у плазмі крові. Отже, проведення молекулярних досліджень мутацій у генах системи *HRR* є важливим кроком ефективного менеджменту пацієнтів з мКРППЗ.

Таким чином, результати клінічних досліджень свідчать про ефективність застосування олапарибу й абіратерону у першій лінії терапії у хворих на мКРППЗ без необхідності визначення мутацій у генах системи *HRR* та у другій лінії терапії після призначення НГП пацієнтам із наявністю мутацій у генах *HRR*.

Підготувала Ірина Неміш

# Лінпарза

олапариб

таблетки 150 мг



**Нова парадигма першої лінії терапії  
мКРРПЗ – комбінація ЛІНПАРЗА + абіратерон,  
що забезпечує подовження медіани  
загальної виживаності до 3,5 років\*<sup>1</sup>**

# МОЖЛИВІСТЬ БОРОТИСЯ

**УЖЕ СХВАЛЕНО**

**ЛІНПАРЗА + абіратерон:  
перша комбінована терапія на основі іПАРП  
для пацієнтів із мКРРПЗ,  
незалежно від статусу біомаркерів\*<sup>1-5</sup>**

\*Станом на 10.11.2023

мКРРПЗ – метастатичний кастраційно-резистентний рак передміурової залози

іПАРП – інгібітор полі(АДФ-рибозо) полімераз

1. Clarke H et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evidence. 2022; doi: 10.1056/EVIDoa2200043; 2. Berthold DR et al. J Clin Oncol. 2008;26(2):242-5; 3. Oudard S et al. Journal of Clinical Oncology 35, no. 28 (October 01, 2017): 3189-3197; 4. Rathkopf D.E. et al. Eur Urol. 2014; 66:815; 5. Ryan, C.J. et al. Lancet Oncol. 2015; 16:152-5. Beer TM et al. Eur Urol. 2017 Feb;71(2):151-154.

**Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб).**

**Склад:** діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. Лікарська форма: таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Фармакологічна група: Антипроліферативні засоби, інші антипроліферативні засоби. Код АТХ L01X X46. Фармакологічна активність: Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибозо) полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин in vitro та ріст пухлин in vivo при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з поширеним (III-IV стадія за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком товстої кишки, фалопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відсутність (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з муцинозним раком товстої кишки, епітеліальним раком товстої кишки, фалопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відсутність (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевасизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або генетичною нестабільністю. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний мішковопорошковий або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі [неоад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходять для такого лікування]. У пацієнтів з гормоно-рецептор позитивним раком молочної залози також мало бути проведеною захворівання під час або після проведення як попередньої ендокринної терапії, або вони повинні аналізувати згоду, кому не входить ендокринна терапія. **Аденокарцинома підшлункової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози та у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратом платини в межах хіміотерапії першої лінії. **Рак передміурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальними та/або соматичними), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ, яким клінічно не показано проведення хіміотерапії (див. розділ «Фармакодинаміка»). **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Діагноз повної інструкції для медичного застосування. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома, запам'ятовування, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, диспнея, задишка, нейтропенія, залозорозчирення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевасизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. Спосіб застосування й дози. Дивіться повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевасизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) дві рази на добу, що є еквівалентним сумарній дозові до 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мітозантриніном, пролипурином та іншими лікарськими засобами. Дивіться повну інструкцію для медичного застосування. Детальна інформація про призначення лікарського засобу вказана в інструкції до медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів в картонній коробці. **Рестраційні повідомлення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. **Термін дії РП** з 30.11.2020 по 30.11.2025. Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заході з медичної тематики та розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічних реакцій чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (зв'язуйтеся відповідально за фірмознакпад) або електронною поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com та Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за поштовими адресами: <https://contactamedical.astrazeneca.com/contact/astrazeneca-ukraine/ua/uk/amp-form.html> (вибірте мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Зверніть увагу, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactamedical.astrazeneca.com/contact/astrazeneca-ukraine/ua/uk/amp-form.html> (вибірте опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.

Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України №1493 від 18.08.2022, та Наказом МОЗ України №1946 від 10.11.2023.

Літературне погодження: ТОВ «АстраЗенка Україна», 04050, м. Київ, вул. Смі'ї Прахових, 5/4, 5 поверх, тел. +380 44 391 52 82, факс +380 44 391 52 81.

ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенка.

© AstraZeneca 2023

UA-4954 Approved December 2023

AstraZeneca