МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П016075/01-210515
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Иресса®
наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг
лекарственная форма, дозировка

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания
наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 210515 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства **Фармакодинамика** Гефитиниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток. Тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека и повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии. Клинические данные свидетельствуют о том, что Иресса® обладает объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным	**Фармакологические свойства** **Фармакодинамика** Гефитиниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток. Тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека и повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии. Клинические данные свидетельствуют о том, что Иресса® обладает объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным

Старая редакция	Новая редакция
раком лёгкого. Показано, что Иресса®, в сравнении с доцетакселом, обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого. Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женский пол или являющиеся представителями Азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии препаратом Иресса®. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли. При сравнении препарата Иресса® и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIБ и IV) у больных Азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить ≥ 15 лет назад и выкуривавшие ≤ 10 пачек в год), Иресса® продемонстрировала статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел, как во всей группе, так и в группе больных, у которых были	раком лёгкого. Показано, что Иресса®, в сравнении с доцетакселом, обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого. Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женский пол или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии препаратом Иресса®. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли. При сравнении препарата Иресса® и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIБ и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить ≥ 15 лет назад и выкуривавшие ≤ 10 пачек в год), Иресса® продемонстрировала статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были

Старая редакция	Новая редакция
выявлены мутации гена рецептора эпидермального фактора роста. Статистически значимого различия в общей выживаемости между группами лечения не отмечено.	выявлены мутации гена рецептора эпидермального фактора роста. Статистически значимого различия в общей выживаемости между группами лечения не отмечено. Чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеции 19 экзона; L858R) была убедительно подтверждена результатами клинических исследований. Существуют отдельные данные об ответе на гефитиниб при наличии менее распространенных мутаций. Показана чувствительность к гефитинибу при редких мутациях G719X, L861Q и S7681, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу. *Циркулирующая опухолевая ДНК* В исследовании IFUM изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFR RGQ PCR (Qiagen). Из 1060 пациентов, прошедших процедуры отбора в исследование, у 652 для изучения были доступны как образцы опухоли, так и образцы циркулирующей опухолевой ДНК. Чувствительность (доля пациентов с мутацией в ткани опухоли, у которых выявлена мутация в циркулирующей ДНК) составила 65,7% (доверительный интервал

Старая редакция	Новая редакция
	(ДИ): 55,8-74,7%), специфичность (доля пациентов с отсутствием мутации в ткани опухоли, у которых отсутствует мутация в циркулирующей ДНК) составила 99,8% (ДИ: 99-100%). Эти данные согласуются с результатами исследования циркулирующей ДНК у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1%, специфичность – 100%). Частота объективного ответа на терапию гефитинибом у пациентов европеоидной расы в исследовании IFUM составила 70%, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS.
Особые указания При решении вопроса о назначении препарата Иресса® в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ рекомендуется определение мутации EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех больных. Для определения мутаций важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. В первой линии терапии Иресса® не может быть применена вместо химиотерапии у	**Особые указания** При решении вопроса о назначении препарата Иресса® в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ рекомендуется определение мутации EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех больных. Если образец ткани опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК важно, чтобы была

Старая редакция	Новая редакция
больных с отсутствием мутации EGFR. Иногда у пациентов, принимающих препарат Иресса®, отмечалось интерстициальное поражение легких, в некоторых случаях с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка применение препарата должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, приём препарата Иресса® прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение. Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2% случаев у 27000 пациентов, принимающих препарат Иресса®) по сравнению с другими странами (в 0,3% случаев среди 39000 пациентов). Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких были отмечены: курение, тяжелое общее состояние (PS>2), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии < 50%, продолжительность болезни (НМРЛ) < 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. На фоне приёма препарата Иресса® было отмечено бессимптомное повышение	выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. В первой линии терапии Иресса® не может быть применена вместо химиотерапии у больных с отсутствием мутации EGFR. Иногда у пациентов, принимающих препарат Иресса®, отмечалось интерстициальное поражение легких, в некоторых случаях с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка применение препарата должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, приём препарата Иресса® прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение. Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2% случаев у 27000 пациентов, принимающих препарат Иресса®) по сравнению с другими странами (в 0,3% случаев среди 39000 пациентов). Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких были отмечены: курение, тяжелое общее состояние (PS>2), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии < 50%, продолжительность болезни (НМРЛ) < 6 месяцев,

Старая редакция	Новая редакция
активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось об единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с чем рекомендуется периодически оценивать печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием препарата должен быть прекращен. В клинических исследованиях препарата Иресса® были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Связь с приемом препарата Иресса® не была установлена. У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время. При развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу. При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию препаратом Иресса® следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Иресса®,	интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. На фоне приёма препарата Иресса® было отмечено бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с чем рекомендуется периодически оценивать печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием препарата должен быть прекращен. В клинических исследованиях препарата Иресса® были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Связь с приемом препарата Иресса® не была установлена. У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время. При развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу. При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При

Старая редакция	Новая редакция
следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии. При применении препарата Иресса® в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной глиомой супратенториальной локализации сообщалось о 4 случаях (один летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии препаратом Иресса®. У взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого при лечении препаратом Иресса® подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае. Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема препарата Иресса®. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, НПВП, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Иресса® и, как минимум, в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции. Пациентам с редкими наследственными	подтверждении язвенного кератита терапию препаратом Иресса® следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Иресса®, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии. При применении препарата Иресса® в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной глиомой супратенториальной локализации сообщалось о 4 случаях (один летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии препаратом Иресса®. У взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого при лечении препаратом Иресса® подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае. Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема препарата Иресса®. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, НПВП, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом

Старая редакция	Новая редакция
заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом мальабсорбции препарат Иресса® следует назначать с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.	Иресса® и, как минимум, в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом мальабсорбции препарат Иресса® следует назначать с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, 2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, 2 Kingdom Street, London W2 6BD* **Производитель** АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK 10 2NA, Великобритания *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK 10 2NA, United Kingdom* **Выпускающий контроль качества** 1. АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK 10 2NA, Великобритания *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, Silk Road Business Park Macclesfield*	**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, 2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, 2 Kingdom Street, London W2 6BD* **Производитель** АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK 10 2NA, Великобритания *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK 10 2NA, United Kingdom* **Выпускающий контроль качества** 1. АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK 10 2NA, Великобритания *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, Silk Road Business Park Macclesfield*

Старая редакция	Новая редакция
Cheshire SK 10 2NA, United Kingdom 2. ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, 2 ***Дополнительная информация предоставляется по требованию:*** Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: 125284 Москва, ул. Беговая д.3, стр. 1 тел. +7495 7995699 факс +7495 7995698 ***В случае упаковки на ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, претензии направлять по адресу:*** ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, 2 тел. +7 (495) 642 05 42 факс +7 (495) 642 05 43 Иресса (IRESSA) – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.	*Cheshire SK 10 2NA, United Kingdom* 2. ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, 2 ***Дополнительная информация предоставляется по требованию:*** Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: 125284 Москва, ул. Беговая д.3, стр. 1 тел. +7495 7995699 факс +7495 7995698 Иресса (IRESSA) – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.

Старший менеджер по регистрации лекарственных препаратов

подпись

Снегирёва П.Б.

ФИО