

УТВЕРЖДЕНА
Приказами председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 29 июня 2017 г.
№ N009161, N009166

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Авастин

Торговое название

Авастин

Международное непатентованное название

Бевацизумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/4 мл и 400 мг/16 мл

Состав

1 мл препарата содержит

активное вещество - бевацизумаб 25 мг,

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, α, α -трегалозы дигидрат, полисорбат 20, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Бевацизумаб
Код АТХ L01XC07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике бевацизумаба получены в клинических исследованиях у пациентов с различными типами солидных опухолей. Испытывались дозы в диапазоне 0,1-10 мг/кг массы тела 1 раз в неделю в исследованиях I фазы; 3-20 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели или 15 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели в исследованиях II фазы FOLFOX-4; 5 мг/кг

массы тела 1 раз в 3 недели в исследованиях III фазы; бевацизумаб вводили в виде в/в инфузий. Длительность инфузии зависела от переносимости пациентом. При внутривенном введении бевацизумаба в диапазоне доз от 1 и до 10 мг/кг в течение 90 минут его фармакокинетика была линейной. Как и для других антител, фармакокинетика бевацизумаба характеризуется двухступенчатостью, низким клиренсом, ограниченным объемом центрального распределения и длительным периодом полувыведения. Это позволяет поддерживать необходимый терапевтический уровень бевацизумаба в организме посредством введения 1 раз в 2 или 3 недели.

Распределение

На основании популяционного фармакокинетического анализа 491 пациента, получавшего Авастин 1 раз в неделю, в 2 недели и в 3 недели в дозах от 1 до 20 мг/кг массы тела, объем распределения составляет (V_c) 2,92 л. При корректировке по массе тела данный показатель у мужчин на 22 % больше, чем у женщин.

Метаболизм

После однократного внутривенного введения меченого ^{125}I -бевацизумаба его метаболические характеристики аналогичны характеристикам природной молекулы IgG, которые не связываются с VEGF.

Выведение

Клиренс бевацизумаба 0,231 л/сутки. Выведение происходит в две фазы: начальный период полувыведения 1,4 дня и заключительный период полувыведения - 20 дней. По продолжительности это соответствует периоду полувыведения человеческого эндогенного IgG, который составляет 18–23 дней. У пациентов с низким содержанием альбумина (не более 29 г/дл) и высоким уровнем щелочной фосфатазы (не менее 484 ЕД/л) (оба показателя являются маркерами тяжести заболевания), клиренс бевацизумаба примерно на 20 % выше, чем у пациентов со средними лабораторными показателями.

Фармакокинетика у специальных групп пациентов

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

Фармакодинамика

Механизм действия

Авастин (бевацизумаб) - это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается и нейтрализует биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия (СЭФР). Бевацизумаб содержит человеческие участки остова с комплементарно-детерминированными участками гуманизированного антитела мыши, которые связываются с СЭФР. Бевацизумаб производится по рекомбинантной ДНК технологии в овариальных клетках китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес приблизительно 149000 дальтон.

Авастин тормозит связывание СЭФР с его рецепторами, Flt-1 и KDR на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности СЭФР снижает васкуляризацию опухоли, таким образом, ингибируя опухолевый рост.

Показания к применению

- в комбинации с производными фторпиримидина для лечения метастатического колоректального рака
- в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины для лечения нерезектабельного, метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рак легкого (НМКРЛ), неплоскоклеточного гистологического типа
- в комбинации с интерфероном альфа-2а в качестве терапии первой линии распространенного и/или метастатического почечноклеточного рака (мПКР)
- в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в качестве терапии первой линии распространенного (стадии IIIВ, IIIС и IV по классификации FIGO) эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного перитонеального рака
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином в качестве терапии первого рецидива платиночувствительного эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного перитонеального рака, чувствительного к препаратам платины, у пациентов, которые не получали ранее терапию бевацизумабом, другими ингибиторами СЭФР или лекарственными средствами, направленными на рецепторы к СЭФР
- в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином в качестве терапии второй линии эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного перитонеального рака, резистентного к препаратам платины, у пациентов, которые ранее получили не более 2 режимов химиотерапии
- в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом (у пациентов, которые не могут получать терапию препаратами платины) в качестве терапии прогрессирующего или рецидивирующего метастатического рака шейки матки
- в комбинации с капецитабином в качестве терапии первой линии метастатического тройного негативного рака молочной железы (мРМЖ) у пациенток, которым не показана терапия антрациклинами или таксанами. Пациенткам, которые получали таксаны и антрациклины в течение предшествующих 12 месяцев, терапия Авastiном в комбинации с капецитабином не рекомендована.

Способ применения и дозы

Авастин должен вводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Рекомендуется проводить лечение до прогрессирования основного заболевания.

Начальную дозу препарата вводят в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии после химиотерапии, последующие дозы можно вводить до или после химиотерапии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Авастин вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно нельзя!

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий указаны в пункте «Особые указания». Раствор Авастина нельзя смешивать с раствором глюкозы. *Метастатический колоректальный рак (мКРР)*

В качестве первой линии терапии: 5 мг/кг или 10 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Авастин до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В качестве второй линии терапии: пациенты, ранее получавшие терапию препаратом Авастин, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом Авастин при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат Авастин: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат Авастин: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)

Авастин вводят в качестве дополнения к химиотерапии на основе препаратов платины на протяжении не более 6 циклов, затем Авастин применяют в виде монотерапии до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности.

Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг/кг массы тела или 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели, которую вводят в виде внутривенной инфузии.

Клиническая эффективность у больных НМКРЛ продемонстрирована как для дозы 7,5 мг/кг массы тела, так и для 15 мг/кг массы тела.

Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак (мПКР)

Авастин вводят в дозе 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели в виде в/в инфузии.

Лечение Авестином продолжают до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности.

Эпителиальный рак яичников, маточной трубы или первичный перитонеальный рак

Терапия в первой линии

Авастин назначается в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в течение 6 циклов, затем в монотерапии в течение 15 месяцев или до прогрессирования основного заболевания, или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше. Авастин вводят в дозе 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Терапия второй линии рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, чувствительного к препаратам платины (рецидивирующий рак)

Авастин назначается в комбинации с карбоплатином и гемцитабином в течение 6 – 10 циклов, затем в монотерапии до прогрессирования основного заболевания.

Авастин вводят в дозе 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Терапия второй линии рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, резистентного к препаратам платины

Авастин назначается по 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана – то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели. Длительность терапии – до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности.

Рак шейки матки

Авастин назначается в комбинации с паклитакселом и цисплатином или с паклитакселом и топотеканом до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Авастин вводят в дозе 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Метастатический тройной негативный рак молочной железы (МРМЖ)

Рекомендуемая доза Авастина составляет 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели, которую вводят в виде внутривенной инфузии.

Режим дозирования у особых групп пациентов

Дети и подростки: имеются ограниченные данные фармакокинетики бевацизумаба у детей и подростков. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии разницы между объемом распределения и клиренсом

бевацизумаба у детей, подростков и взрослых пациентов с солидными опухолями. Коррекция дозы препарата при развитии нежелательных явлений не рекомендуется. При необходимости терапия должна быть или полностью прекращена, или временно приостановлена.

Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется.

Почечная недостаточность: безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Печеночная недостаточность: безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Инструкции по использованию, обращению и уничтожению отходов

Авастин не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно.

Раствор Авастина должен готовиться профессиональными специалистами при соблюдении правил асептики. Из флакона извлекают необходимое количество бевацизумаба и разводят раствором натрия хлорида (0,9 %) для инъекций до объема 100 мл. Для пациентов с более тяжелыми состояниями, получающими дозы 10-15 мг/кг массы тела, можно приготовить раствор для инфузий объемом 200-250 мл. Любое неиспользованное количество концентрата, оставшегося во флаконе, подлежит уничтожению, так как препарат не содержит консервантов. Растворы для парентерального введения перед использованием необходимо проверять на наличие видимых частиц и изменение цвета.

Несовместимости между Авестином и поливинилхлоридными или полиолефиновыми пакетами или инфузионными трубками не отмечено.

Побочные действия

Итоговый профиль безопасности Авастина базируется на данных, собранных от 5200 пациентов с различными видами опухолей, преимущественно получавших лечение Авестином в комбинации с цитостатиками в клинических исследованиях.

Наиболее серьезные побочные действия:

- перфорация желудочно-кишечного тракта
- кровотечение, включая легочное кровотечение/кровохарканье, характерное для больных НМКРЛ
- артериальная тромбоэмболия.

У пациентов, получавших Авастин, наиболее часто наблюдаются: утомляемость или астения, диарея, тошнота и боли в животе.

Анализ данных по клинической эффективности показывает, что частота гипертензии и протеинурии на фоне лечения Авестином имеет дозозависимый характер.

Далее перечислены нежелательные реакции, связанные с Авестином в комбинации с различными режимами химиотерапии при разных показаниях в порядке убывания частоты встречаемости. Приведены нежелательные реакции, по которым установлена причинно-следственная

связь с применением Авастина, при этом реакции 3-5 степени выраженности (по классификации Национального Института Рака, США) наблюдались с частотой минимум на 2 % больше, чем в контрольной группе, реакции 1-5 степени выраженности наблюдались с частотой минимум на 10 % больше, чем в контрольной группе, по крайней мере, в одном из крупных клинических исследований. Данные нежелательные реакции наблюдались в рамках клинических исследований, пострегистрационных исследованиях безопасности, эпидемиологических исследований/ неинтервенционных/ наблюдательных исследований, а также в рамках спонтанного репортирования.

Некоторые нежелательные реакции часто наблюдаются на фоне химиотерапии, однако обострение их вследствие терапии Авестином не исключается: ладонно-подошвенный синдром на фоне применения пегилированного липосомального доксорубина или капецитабина, периферическая сенсорная нейропатия на фоне паклитаксела или оксалиплатина, поражения ногтей и алопеция на фоне паклитаксела.

Очень часто ($\geq 1/10$):

- фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анорексия
- периферическая сенсорная нейропатия, дизартрия, головная боль, нарушения вкуса
- нарушения зрения, слезотечение
- гипертензия, венозные тромбоэмболии
- одышка, ринит
- ректальные кровотечения, стоматит, запоры, диарея, тошнота, рвота, боли в животе
- осложнения при заживлении ран, эксфолиативный дерматит, сухость кожи, нарушения пигментации кожи
- артралгия
- протеинурия
- подавление функции яичников
- астения, утомляемость, лихорадка, мукозиты
- снижение массы тела.

Часто ($\geq 1/100, < 1/10$)

- сепсис, абсцессы, воспаление подкожной клетчатки, инфекции мочевыводящих путей
- анемия, лимфоцитопения
- реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции
- дегидратация
- нарушения мозгового кровообращения, обмороки, сонливость
- застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия
- артериальные тромбоэмболии, кровотечения, тромбоз глубоких вен

- легочные кровотечения, кровохарканье, легочные эмболии, носовое кровотечение, гипоксия, дисфония
- перфорации желудочно-кишечного тракта, илеус, кишечная непроходимость, ректовагинальные свищи, боли в области прямой кишки
- ладонно-подошвенный синдром (синдром пальмарно-плантарной эритродизэстезии)
- образование свищей, миалгия, мышечная слабость, боли в спине
- боли в области малого таза
- летаргические состояния

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):

- некротизирующий фасциит
- обратимая задняя энцефалопатия

Частота не установлена:

- почечная тромботическая микроангиопатия
- легочная гипертензия, перфорации носовой перегородки
- язвенные поражения желудочно-кишечного тракта
- перфорация желчного пузыря
- остеонекроз нижней челюсти, остеонекроз в других локализациях
- подавление функции яичников
- нарушения развития плода.

Нежелательные реакции степени 3-5 по NCI-CTCAE

Очень часто ($\geq 1/10$):

- фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- периферическая сенсорная нейропатия
- гипертензия
- диарея, тошнота, рвота, боли в животе
- астения, утомляемость

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сепсис, абсцессы, воспаление подкожной клетчатки, инфекции мочевыводящих путей
- анемия, лимфоцитопения
- дегидратация
- нарушения мозгового кровообращения, обмороки, сонливость, головная боль
- застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия
- артериальные тромбоэмболии, кровотечения, тромбоз глубоких вен
- легочные кровотечения, кровохарканье, легочные эмболии, носовое кровотечение, гипоксия, дисфония

- перфорации желудочно-кишечного тракта, илеус, кишечная непроходимость, ректовагинальные свищи, боли в области прямой кишки
- ладонно-подошвенный синдром (синдром пальмарно-плантарной эритродизэстезии), осложнения заживления ран
- образование свищей, миалгия, мышечная слабость, боли в спине
- боли в области малого таза
- летаргические состояния, мукозиты

Частота не установлена:

- некротизирующий фасциит
- реакции гиперчувствительности
- обратимая задняя энцефалопатия, гипертензионная энцефалопатия
- почечная тромботическая микроангиопатия
- легочная гипертензия, перфорации носовой перегородки
- язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, перфорации ЖКТ, ректальные кровотечения, перфорация желчного пузыря
- остеонекроз нижней челюсти
- подавление функции яичников
- нарушения развития плода.

Дополнительная информация о серьезных побочных реакциях:

Желудочно-кишечные перфорации

Применение Авастина может сопровождаться серьезными случаями желудочно-кишечных перфораций у пациентов с метастатической карциномой толстой или прямой кишки или развитием фистулы.

В клинических исследованиях о желудочно-кишечных перфорациях сообщалось с частотой менее 1 % у пациентов с мРМЖ или НМКРЛ, до 2 % у пациентов с мПКР и у пациентов с раком яичников, получавших терапию первой линии, и до 2,7 % у пациентов с мКРР. В клиническом исследовании у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки перфорации ЖКТ встречались в 3,2 % случаев (причем у всех пациенток была лучевая терапия в анамнезе). Приводимые побочные эффекты варьировали по типу и тяжести, от скопления свободного воздуха в брюшной полости, обнаруживаемого рентгенологически, которое проходило без лечения, до толстокишечной перфорации с развитием абдоминального абсцесса и летальным исходом. Общей особенностью этих случаев было интраабдоминальное воспаление, такое же, как при язвенной болезни, некрозе опухоли, дивертикулите, или колите, ассоциированных с химиотерапией. Перфорации ЖКТ являлись причиной смерти примерно трети пациентов с серьезной перфорацией, что составляет 0,2-1 % от всех, кто получал терапию Авестином.

Фистулы

В клинических исследованиях сообщалось о развитии желудочно-кишечных свищей с частотой до 2 % у пациентов с мКРР и раком яичников, при опухолях других локализаций данные нежелательные реакции встречаются гораздо реже.

В клиническом исследовании GOG-240 у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота развития кишечново-вагинальных свищей составила 8,3 % в группе, получавшей Авастин и 0,9 % в контрольной группе; у всех пациенток в анамнезе была лучевая терапия. Частота развития кишечново-вагинальных свищей в группе пациенток, получавших Авастин + химиотерапию, и у которых рецидив опухоли произошел в облученной ранее области, составила 16,7 %, тогда как аналогичный показатель у пациенток с рецидивом опухоли за пределами области облучения – 3,6 %. Данные показатели в группе контроля 1,1 % и 0,8 % соответственно. В некоторых случаях у пациентов с кишечново-вагинальными свищами может наблюдаться развитие кишечной непроходимости, требующей оперативного вмешательства с наложением стомы.

Также в клиническом исследовании GOG-240 у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки наблюдалось развитие свищей другой локализации (вагинальные, мочепузырные) в 1,8 % случаев на фоне применения Авастина и в 1,4 % - в группе контроля.

Также сообщалось о фистулах, развившихся в других органах (трахеоэзофагеальных, бронхоплевральных, урогенитальных, билиарных) у пациентов, получавших Авастин в клинических исследованиях и в рутинной клинической практике. Развитие фистул было зафиксировано в различные периоды времени курса лечения, от 1 одной недели до более 1 года от начала приема Авастина, наиболее часто – в первые 6 месяцев лечения.

Заживление ран

Поскольку Авастин может оказывать неблагоприятный эффект на процесс заживления ран, пациенты, подвергнутые обширным хирургическим вмешательствам в течение последних 28 дней, были исключены из участия в III фазе клинических исследований. В исследовании по мКРР не наблюдалось повышения риска послеоперационных кровотечений или осложнений в процессе заживления ран у пациентов, которым операция была проведена за 28-60 дней до начала введения Авастина. Повышение частоты послеоперационных кровотечений или осложнений заживления раны, развившихся в первые 60 дней после операции наблюдалось, если пациенту вводили Авастин в момент операции. Частота варьировала между 10 % (4/40) и 20 % (3/15). При местно-распространенном и мРМЖ осложнения заживления раны 3-5 степени наблюдались у 1,1 % пациенток, получавших Авастин в комбинации с паклитакселом, и у 0,9 % в контрольной группе.

В клинических исследованиях у пациенток с раком яичников нарушения заживления ран степени 3-5 (NCI-CTCAE) встречались в 1,1 % случаев при назначении Авастина и в 0,9 % - в контрольной группе.

Гипертензия

В клинических исследованиях у пациентов, леченных с помощью Авастина, наблюдалось увеличение частоты гипертензии (все степени) до 42,1 %, в то время как в группе сравнения – до 14 %. Гипертензия 3 и 4 степени (потребовавшая назначения оральных антигипертензивных средств) у пациентов, получавших Авастин, встречалась с частотой 0,4-17,9 %. Гипертензия 4 степени (гипертонический криз) наблюдалась у 1,0 % пациентов, получавших Авастин, по сравнению с 0,2 % пациентов из группы сравнения.

Гипертензия обычно хорошо контролировалась лекарственными препаратами из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов. Она редко становилась причиной госпитализации или отмены Авастина.

Очень редко сообщалось о гипертензивной энцефалопатии, некоторые из случаев были фатальными.

Риск возникновения Авастин-ассоциированной гипертензии не коррелировал с исходными характеристиками пациентов, существующими заболеваниями или сопутствующим лечением.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

Существуют сообщения о развитии у больных, лечившихся Авастином, симптомокомплекса, соответствующего СОЗЭ. Это редкое неврологическое расстройство, которое проявляется следующими симптомами: припадки, головная боль, изменения сознания, расстройства зрения или кортикальная слепота, сопровождающаяся гипертензией, или без нее. Клинические признаки СОЗЭ неспецифичны и данное состояние требует подтверждения инструментальными методами исследования, предпочтительно МРТ.

У пациентов с признаками СОЗЭ требуется как можно раннее лечение указанных симптомов и контроль гипертензии (если состояние сопровождается неконтролируемой артериальной гипертензией) наряду с отменой Авастина. Данное состояние достаточно быстро разрешается на фоне отмены терапии Авастином, однако у некоторых пациентов могут присутствовать остаточные неврологические явления. Безопасность возобновления терапии Авастином у пациентов с СОЗЭ не изучалась. В клинических исследованиях наблюдалось 8 случаев развития СОЗЭ, в 2 из них подтверждения данными МРТ не получено.

Протеинурия

В клинических исследованиях о протеинурии сообщалось с частотой от 0,7 % до 38 % пациентов, получавших Авастин. Она варьировала по тяжести от клинически бессимптомных, транзиторных форм, следовой протеинурии до нефротического синдрома, по тяжести, в подавляющем большинстве, 1 степени. Протеинурия 3 степени отмечалась у 8,1 %

леченых пациентов. Протеинурии 4 степени (нефротический синдром) наблюдалась у 1,4 % пациентов. Протеинурия, наблюдаемая в клинических исследованиях Авастина, не была ассоциирована с почечной дисфункцией, и в редких случаях требовала прерывания терапии Авастином.

Мониторинг протеинурии с помощью анализа мочи рекомендован до начала и на протяжении терапии Авастином. В большинстве клинических исследований уровень белка в моче более 2 г/сутки являлся причиной приостановления лечения Авастином до уменьшения этого уровня ниже 2 г/сутки.

Кровотечения

В клинических исследованиях по всем показаниям общая частота кровотечений 3-5 степени по критериям общей токсичности Национального института Рака наблюдалась у 0,4-6,9 % всех пациентов, получавших Авастин, и 4,5 % в группах контроля. В клиническом исследовании GOG-240 у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота развития кровотечения степени 3-5 составила 8,3 % при лечении Авастином в комбинации с паклитакселом и топотеканом по сравнению с 4,6 % при лечении только паклитакселом и топотеканом.

Кровотечения, наблюдавшиеся в клинических исследованиях чаще всего были из опухолевого узла (см. ниже), а также незначительными кожно-слизистыми кровоизлияниями.

Опухоль-ассоциированные кровотечения

Массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались, в первую очередь, в исследованиях у пациентов с НМКРЛ. Возможные факторы риска включают плоскоклеточный тип опухоли, лечение противоревматическими/противовоспалительными лекарствами, лечение антикоагулянтами, предыдущее противоопухолевое лечение, наличие атеросклероза, центральная локализация опухоли, кавитация опухоли до или во время терапии. Факторами, для которых существует статистически значимая корреляция, являются назначение Авастина и плоскоклеточный тип опухоли.

Пациенты с НМКРЛ с подтвержденным плоскоклеточным вариантом рака или смешанным клеточным типом с преобладанием плоскоклеточного исключались из последующих исследований III фазы, тогда как пациенты с неизвестным гистотипом опухоли были включены. У пациентов с НМКРЛ кровотечения всех степеней тяжести наблюдались с частотой до 9 % в группе, получавшей Авастин в комбинации с химиотерапией, и 5 % - в группе, получавшей только химиотерапию. Кровотечения/кровохарканье 3-5 степени тяжести отмечены с частотой 2,3 % в группе, получавшей Авастин в комбинации с химиотерапией, и менее 1 % - в группе, получавшей только химиотерапию. До двух третей случаев массивных кровотечений заканчивались фатально.

Желудочно-кишечные кровотечения, включая кровотечение из прямой кишки и мелену, развивались у больных мКРР и расценивались как ассоциированные с опухолью.

Опухоль-ассоциированные кровотечения так же наблюдались редко при других типах и локализациях опухолей, включая кровотечения в центральной нервной системе у пациентов со скрытыми метастазами в головной мозг.

Частота развития кровотечений в ЦНС у пациентов с нелечеными метастазами в ЦНС в рандомизированных клинических исследованиях не оценивалась. По данным ретроспективного анализа данных 13 исследований у 3 пациентов из 91 (3,3 %) наблюдалось кровотечение в метастазы в ЦНС (все случаи 4 степени тяжести) при лечении Авастином по сравнению с 1 случаем (степень 5) из 96 пациентов (1 %) группы контроля. В двух исследованиях у пациентов (около 800 пациентов), которые ранее получали лечение относительно метастатического процесса в ЦНС, был зарегистрирован 1 случай кровотечения (степень 2) среди 83 пациентов, получавших Авастин.

Во всех клинических исследованиях, *кожно-слизистые кровоизлияния* наблюдались с частотой до 50 % у пациентов, получавших Авастин. Наиболее частым из них было носовое кровотечение 1 степени, которое длилось менее 5 минут, прекратилось без медикаментозного лечения и не потребовало изменений режима введения Авастина.

Есть сообщения о редких случаях незначительных гингивальных или вагинальных кровотечений.

Тромбоэмболии

Артериальные тромбоэмболии

В клинических исследованиях по всем показаниям частота артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда была выше в группе пациентов, получавших Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с группой, получавших только химиотерапию.

Общая частота артериальной тромбоэмболии в клинических исследованиях достигала 3,8 % в группах, получавших Авастин в составе лечения, и до 1,7 % в контрольных группах. Фатальный исход зарегистрирован с частотой 0,8 % среди больных, получавших Авастин, по сравнению с 0,5 % среди тех, кто получал стандартную химиотерапию. Цереброваскулярные инциденты (включая инсульт и транзиторную ишемическую атаку) отмечены с частотой 2,3 % у больных, получавших Авастин, и 0,5 % - у больных на стандартной химиотерапии. Инфаркт миокарда развился у 1,4 % пациентов, леченных с помощью Авастина, и у 0,7 % - только химиотерапией.

В исследовании AVF2192g участвовали больные мКРР, которые не подлежали лечению иринотеканом. В этом исследовании случаи артериальных тромбоэмболий были так же выше в группе пациентов,

получавших Авастин, в сравнении с группой, получавшей только химиотерапию – 11 % (11/100) и 5,8 % (6/104), соответственно.

Венозные тромбозы

Частота венозной тромбозы в клинических исследованиях была одинаковой в группах, получавших Авастин и только химиотерапию. Венозные тромбозы проявлялись тромбозом глубоких вен, эмболией легочной артерии и тромбозом вен.

По итогам всех клинических исследований суммарная частота случаев венозной тромбозы варьирует от 2,8 % до 17,3 % в группах, получавших Авастин, по сравнению с 3,2 % - 15,6 % в контрольных группах.

Венозные тромбозы 3-5 степени (NCI-CTCAE) наблюдались с частотой 7,8 у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению 4,9 % пациентов получавших только химиотерапию (при опухолях всех локализаций, за исключением рака шейки матки). У пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки венозные тромбозы 3-5 степени (NCI-CTCAE) наблюдались с частотой до 15,6 % у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с паклитакселом и цисплатином, по сравнению с 7 % у пациентов, получавших паклитаксел с цисплатином.

Существует более высокий риск рецидива венозной тромбозы у пациентов, получающих Авастин, по сравнению с теми, кто получает только химиотерапию.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

В клинических исследованиях с Авастином ЗСН развивалась у больных с различной локализацией опухоли, но чаще всего отмечалась при мРМЖ. В исследованиях III фазы (AVF119g, E2100, BO17707, AVF3694g, AVF3693g) у больных мРМЖ отмечено повышение частоты застойной сердечной недостаточности 3-5 степени тяжести в группе, получавшей Авастин в сравнении с контрольной группой: 3,5 % и до 0,9 %, соответственно.

Большинство этих пациентов показали улучшение симптоматики и/или функции левого желудочка после соответствующей медикаментозной терапии.

Пациенты с существующей ЗСН II-IV степени (по классификации NYHA) были исключены из клинических исследований, поэтому не существует данных по оценке риска развития ЗСН на фоне лечения Авастином в данной группе.

Предварительное назначение антрациклинов и/или предварительное лучевое лечение на область грудной клетки рассматривается в качестве возможного фактора риска ЗСН.

Увеличение частоты развития ЗСН наблюдалось в клиническом исследовании у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавших Авастин с доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м². В этом исследовании сравнивался режим R-CHOP (ритуксимаб,

циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с режимом R-СНОР+Авастин. И хотя частота развития ЗСН была выше в обеих группах по сравнению с предыдущим назначением доксорубина, выраженность ЗСН была больше у пациентов, получавших R-СНОР+Авастин.

Тщательное клиническое наблюдение и соответствующие кардиологические обследования необходимы у пациентов, которые получили доксорубин в кумулятивной дозе более 300 мг/м² в комбинации с Авестином.

Некротизирующий фасциит

Имеются сообщения о редких случаях развития некротизирующего фасциита, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистулы.

Реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции

В некоторых исследованиях частота развития анафилактических и анафилактоидных реакций у пациентов, получавших Авастин в комбинации с химиотерапией, превышала аналогичный показатель у пациентов, получавших только химиотерапию, и составляла около 5 %.

Инфекционные осложнения

У пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки инфекционные осложнения степени 3-5 наблюдались в 24 % в группе, получавшей Авастин в комбинации с паклитакселом и топотеканом, по сравнению с 13 % в группе, получавшей паклитаксел с топотеканом.

Недостаточность функции яичников

При назначении Авастина развитие новых случаев недостаточности функции яичников (определяемой как аменорея в течение 3 мес, уровень ФСГ менее 30 мМЕ/мл, отрицательный тест на беременность по β-ХГЧ) наблюдалось чаще, чем при назначении плацебо: 39 % и 2,6 % случаев соответственно (оценивались 295 пациенток в перименопаузе). После прекращения назначения Авастина наблюдалось восстановление функции яичников у 86,2 % женщин. Отдаленное влияние Авастина на фертильность не установлено.

Лабораторные отклонения

Снижение количества нейтрофилов и лейкоцитов и наличие белка в моче может быть связано с назначением Авастина. Во всех клинических исследованиях у пациентов, получавших Авастин, отмечалось повышение частоты отклонений лабораторных показателей 3 и 4 степени тяжести: гипергликемия, снижение уровня гемоглобина, гиперкалиемию, гипонатриемия, лейкопения, повышение протромбинового времени и нормализующего показателя.

Пожилые пациенты

В рандомизированных клинических исследованиях установлено, что возраст старше 65 лет сопровождается увеличением риска развития артериальных тромбоемболий, включая цереброваскулярные тромбоемболии, транзиторные ишемические атаки, и инфаркты миокарда. В данной группе пациентов с большей частотой, по сравнению с группой младше 65 лет, наблюдались и другие нежелательные реакции: лейкопения и тромбоцитопения 3-4 степени, все степени нейтропении, диарея, тошнота, головная боль и утомляемость. В одном из исследований на фоне применения Авастина частота развития гипертензии у пожилых пациентов была в 2 раза выше, чем у пациентов младше 65 лет. На фоне применения Авастина у пациенток с рецидивирующим раком яичников, резистентным к препаратам платины, алоpecia, мукозиты, периферическая сенсорная нейропатия, протеинурия и гипертензия наблюдались, как минимум на 5 % чаще у пожилых пациентов, чем у пациентов младше 65 лет.

Не отмечено повышения частоты других нежелательных реакций, таких как желудочно-кишечная перфорация, осложнения заживления раны, гипертензия, протеинурия, ЗСН и кровотечения в группе пациентов, получавших Авастин, старше 65 лет по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Пациенты младше 18 лет

Безопасность использования Авастина у пациентов младше 18 лет не установлена. По литературным данным наблюдались случаи немандибулярного остеонекроза у пациентов младше 18 лет на фоне применения Авастина.

Нежелательные реакции, наблюдаемые в пострегистрационном периоде:

Редко ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$):

- некротизирующий фасциит (на фоне осложнения заживления ран, перфорации ЖКТ, или образования фистул)
- синдром обратимой задней энцефалопатии

Очень редко ($< 1/10,000$):

- гипертензионная энцефалопатия

Частота не установлена:

- реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями: одышка/затруднение дыхания, приливы, жар, покраснение кожи, боль в груди, гипотензия или гипертензия, тошнота/рвота, дрожь
- ренальная тромботическая микроангиопатия, которая может выражаться протеинурией на фоне одновременного применения с сунитинибом или без него
- перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия, дисфония
- перфорация желчного пузыря

- остеонекроз нижней челюсти (в большинстве случаев у пациентов, у которых исходно был повышенный риск развития данного заболевания, особенно на фоне применения инфузионных бисфосфонатов и/или на фоне инвазивных стоматологических процедур)
- немандибулярный остеонекроз (у пациентов младше 18 лет)
- случаи нарушений развития плода у пациенток, получавших Авастин в монотерапии или в комбинации с эмбриотоксическими средствами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата
- повышенная чувствительность к препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам
- период беременности и лактации

Лекарственные взаимодействия

Влияние цитостатиков на фармакокинетику бевацизумаба

Не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий одновременно вводимых цитостатиков на распределение Авастина при изучении фармакокинетики в клинических исследованиях. Не обнаружено разницы в значениях клиренса бевацизумаба у пациентов, получавших Авастин в комбинации с ИФЛ (иринотекан+5-ФУ/ФК), или в монотерапии. Влияние других цитостатиков (5-ФУ, карбоплатина, паклитаксела и доксорубицина) на клиренс бевацизумаба рассматривается клинически незначимым.

Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Результаты исследования по межлекарственному взаимодействию AVF3135g продемонстрировали отсутствие достоверного влияния бевацизумаба на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита SN38. По результатам исследования NP18587 не обнаружено значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина и его метаболитов. А также на фармакокинетику оксалиплатина, что установлено по уровню свободной и связанной платины. Исследование B017705 показало отсутствие влияния бевацизумаба на фармакокинетику интерферона альфа-2а.

В исследовании B0177704, где бевацизумаб применяли в комбинации с гемцитабином, не получено твердых доказательств о влиянии бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина.

В двух исследованиях наблюдалось развитие микроангиопатической гемолитической анемии (симптомы: фрагментация эритроцитов, анемия, тромбоцитопения) у 7 из 19 пациентов с метастатическим

почечноклеточным раком, получавших Авастин (10 мг/кг каждые 2 нед) в комбинации с сунитиниба малатом (50 мг/сут). Также наблюдались гипертензия, повышение уровня креатинина, неврологические симптомы. Все эти явления были обратимы и разрешились после отмены Авастина и сунитиниба малата.

Комбинация с препаратами платины или таксанами

У пациентов с НМКРЛ и мРМЖ на фоне комбинированной терапии с препаратами платины или таксанами наблюдалось увеличение частоты тяжелых случаев нейтропении, фебрильной нейтропении, инфекционных осложнений на фоне нейтропении или без нее.

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) в комбинации с Авастином и химиотерапией

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) не следует назначать для лечения мКРР в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией. В исследованиях PACCE и CAIRO-2, в которых моноклональные антитела к EGFR (панитумуммаб и цетуксимаб, соответственно) применялись в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией у пациентов с мКРР, наблюдалось снижение выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличение токсичности по сравнению с режимом бевацизумаб + химиотерапия.

Лучевая терапия

Безопасность и эффективность сочетания лучевой терапии с Авастином не установлены.

Особые указания

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование и номер серии препарата. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом.

Перфорация желудочно-кишечного тракта

У пациентов с метастатическим раком ободочной или прямой кишки при лечении Авастином в комбинации с химиотерапией существует повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря. Внутрибрюшное воспаление может быть фактором риска для перфорации желудка или кишечника у больных мКРР, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении бевацизумабом таких пациентов. Ранее полученные курсы лучевой терапии являются фактором риска развития перфораций ЖКТ у пациентов с раком шейки матки (у всех пациентов с раком шейки матки, у которых развились перфорации ЖКТ, в анамнезе была лучевая терапия). При развитии перфорации лечение Авастином следует прекратить.

Образование гастроинтестинально-вагинальных свищей

У пациентов с раком шейки матки, получавших Авастин, наблюдался повышенный риск развития гастроинтестинально-вагинальных свищей.

Ранее полученные курсы лучевой терапии являются фактором риска развития гастроинтестинально-вагинальных свищей у пациентов с раком шейки матки (у всех пациентов с раком шейки матки, у которых развились гастроинтестинально-вагинальные свищи, в анамнезе была лучевая терапия). Рецидивирование опухоли в зоне полученного облучения также является важным фактором риска развития гастроинтестинально-вагинальных свищей.

Образование других видов свищей

При возникновении трахео-эзофагеального свища или свища любой локализации 4 степени тяжести терапию препаратом Авастин следует отменить. Существуют ограниченные сведения о продолжении использования препарата Авастин у пациентов со свищами других локализаций. При возникновении внутреннего свища, не проникающего в ЖКТ, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Авастин.

Осложнения при заживлении ран

Авастин может отрицательно влиять на заживление ран, включая ухудшение образования анастомозов. Лечение бевацизумабом следует начинать не ранее, чем через 28 дней после хирургического вмешательства или до полного заживления хирургической раны. При развитии осложнений, связанных с заживлением раны, Авастин необходимо временно приостановить до полного заживления раны. Прием Авастина так же необходимо временно прекратить в случае проведения факультативного хирургического вмешательства.

Зарегистрированы редкие случаи некротизирующего фасциита (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин. Данное явление, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистул. В случае выявления некротизирующего фасциита следует отменить препарат Авастин и незамедлительно начать соответствующее лечение.

Гипертензия

У пациентов, получавших Авастин, наблюдалась повышенная частота возникновения артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев артериальной гипертензии не зависит от дозы бевацизумаба. Нет информации о влиянии Авастина во время начала лечения у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. При назначении Авастина таким пациентам необходимо проявлять осторожность и постоянно контролировать АД. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию Авестином до достижения адекватного контроля АД. Если не удаётся установить медикаментозный контроль АД и/или при развитии гипертонического криза прием Авастина необходимо прекратить.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

Существуют сообщения о развитии у больных, лечившихся Авастином, симптомокомплекса, соответствующего СОЗЭ. Это редкое неврологическое расстройство, которое проявляется следующими симптомами: припадки, головная боль, изменения сознания, расстройства зрения или кортикальная слепота, сопровождающаяся гипертензией, или без нее. Подтверждение диагноза СОЗЭ требует проведения визуализирующего исследования головного мозга. У пациентов с признаками СОЗЭ рекомендуется прекратить введение Авастина и провести симптоматическое лечение, включая антигипертензивное. Безопасно ли возобновить лечение Авастином у пациентов, перенесших СОЗЭ, неизвестно.

Протеинурия

Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, что протеинурия 1 степени зависит от дозы Авастина.

До начала и во время терапии Авастином рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию. При развитии протеинурии 4 степени (нефротический синдром) Авастин необходимо отменить.

Артериальная тромбоэмболия

В клинических исследованиях частота артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда была выше в группе больных, получавших Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с группой, получавших только химиотерапию. У пациентов старше 65 лет, получающих Авастин в комбинации с химиотерапией, с заболеваниями, связанными с артериальной гипертензией в анамнезе, существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения. Лечение Авастином у таких пациентов следует проводить с осторожностью. При развитии артериальных тромбоэмболических осложнений лечение Авастином следует прекратить.

Венозная тромбоэмболия

У больных, получающих Авастин, в том числе у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, получавших Авастин в комбинации с паклитакселом, может быть повышен риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, включая легочную тромбоэмболию. При развитии легочной тромбоэмболии, угрожающей жизни больного (степень 4) лечение Авастином следует прекратить, при 3 степени и ниже пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении.

Кровотечение

Риск кровоизлияния в мозг у больных с метастатическим поражением ЦНС, получающих Авастин, в настоящее время неизвестен, так как эти пациенты исключались из клинических исследований. Поэтому больным с метастазами в головной мозг не следует назначать Авастин.

У пациентов, получающих Авастин, может быть повышен риск кровотечения, в особенности, связанного с опухолью. Если во время

лечения возникло кровотечение 3 или 4 степени тяжести Авастин следует отменить.

Не существует данных о безопасности Авастина у пациентов с врождённым геморрагическим диатезом, приобретённой коагулопатией или получавших полные дозы антикоагулянтов по поводу тромбоза перед началом лечения Авестином, так как такие пациенты исключались из клинических исследований. Поэтому перед началом лечения таких больных следует оценить риск кровотечения. При применении варфарина для лечения венозных тромбозов, развившихся на фоне введения Авастина, увеличения частоты серьезных кровотечений (3 степени и выше) не отмечено.

Легочное кровотечение/кровохарканье

У пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, получающих Авастин, может быть повышен риск серьёзных кровотечений, которые могут быть летальными. Пациенты, у которых в недавнем прошлом было легочное кровотечение (более 2,5 мл крови), не должны получать Авастин.

Застойная сердечная недостаточность

В клинических исследованиях сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с ЗСН. Симптомы варьировали от бессимптомного снижения фракции левожелудочкового выброса до клинически выраженной ЗСН, требующей лечения или госпитализации. Большинство пациентов, у которых развились симптомы ЗСН, страдали мРМЖ и получали лечение антрациклинами, предшествующую лучевую терапию на левую половину грудной клетки или имели другие факторы риска ЗСН, такие как ишемическая болезнь сердца в анамнезе или прием кардиотоксических препаратов.

В исследовании AVF3694g, в котором участвовали пациенты, как с терапией антрациклинами в анамнезе, так и без нее, не было отмечено увеличения частоты развития ЗСН у пациентов, пролеченных бевацизумабом в комбинации с антрациклинами, по сравнению с пациентами, получившими только антрациклины. Частота развития ЗСН степени 3 и выше (NCI CTCAE) несколько чаще наблюдалась у пациентов, получивших бевацизумаб в комбинации с антрациклинами. Эти данные соответствуют данным других клинических исследований, где пациенты не получали антрациклины.

С осторожностью назначать Авастин следует пациентам с клинически выраженным заболеванием сердца или уже существующей застойной сердечной недостаточностью.

Нейтропения

У пациентов, получавших лечение Авестином в комбинации с некоторыми миелотоксическими химиопрепаратами, отмечалось повышение риска развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая фатальные случаи), по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию. Чаще всего такие случаи наблюдались на фоне лечения Авестином в

комбинации с препаратами платины или таксанами при лечении НМРЛ и мРМЖ, или же в комбинации с карбоплатином и топотеканом у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

Реакции гиперчувствительности/инфузионные реакции

У пациентов, получающих Авастин, может быть повышен риск развития реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций. Требуется тщательное наблюдение за пациентами во время инфузии препарата. При развитии реакции следует остановить инфузию и проводить соответствующую терапию. Проведение специфической премедикации не оправдано.

Остеонекроз нижней челюсти

Сообщалось о случаях развития остеонекроза нижней челюсти (ОНЧ) на фоне применения Авастина. Большинство этих случаев наблюдались у пациентов, ранее или одновременно с Авастином получавших бисфосфонаты внутривенно, что само по себе является риском развития остеонекроза нижней челюсти.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются фактором риска развития ОНЧ. Перед началом лечения рекомендуется осмотр у стоматолога и санация ротовой полости. У пациентов, ранее получавших бисфосфонаты внутривенно, или же на фоне такого лечения, проведение инвазивных стоматологических процедур не рекомендовано.

Внутриглазное применение

Авастин не предназначен для внутриглазного применения.

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях серьезных офтальмологических нарушениях у пациентов, получавших внутриглазные инъекции Авастина, предназначенного для лечения онкологических пациентов. Эти реакции включали в себя инфекционный эндофтальмит, внутриглазное воспаление, неинфекционный эндофтальмит, увеит, воспаление стекловидного тела, отслойку сетчатки, повышение внутриглазного давления, внутриглазные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку, кровоизлияния в конъюнктивальную оболочку. Часть случаев привела к разной степени потери зрения, включая полную слепоту.

Системные эффекты внутриглазного применения

Наблюдалось снижение концентрации циркулирующего фактора роста сосудистого эндотелия. При внутриглазном введении также наблюдались кровоизлияния и артериальные тромбозы.

Подавление функции яичников

Авастин может нарушать фертильность, в связи с чем у женщин детородного возраста следует обсуждать меры по сохранению фертильности до начала терапии Авастином.

Беременность

Ангиогенез играет критически важную роль в развитии плода. Подавление ангиогенеза в результате приема Авастина может привести к нежелательному исходу беременности. Известно, что иммуноглобулины

IgG проникают через плаценту и предполагается, что Авастин подавляет ангиогенез у плода, что может привести к развитию серьезных нарушений у плода. Поэтому Авастин нельзя принимать во время беременности. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время и после (до 6 месяцев) лечения.

Период лактации

Учитывая то, что иммуноглобулины IgG выделяются с грудным молоком, и то, что бевацизумаб может нанести вред развитию и росту новорожденного, женщины должны прекратить грудное вскармливание во время лечения и не кормить ребенка как минимум на протяжении 6 месяцев после введения последней дозы Авастина.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность бевацизумаба у детей и подростков не изучалась.

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

Влияние Авастина на способность к управлению автомобилем и механизмами не изучалось. Однако не существует свидетельств того, что лечение Авастином приводит к повышению частоты побочных явлений, которые могли бы привести к ухудшению способности к управлению движущимися механизмами или мыслительной активности.

Передозировка

Симптомы: при назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг внутривенно у нескольких пациентов отмечена мигрень тяжелой степени. При передозировке возможно усиление вышеперечисленных побочных явлений.

Лечение: специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 4 мл и по 16 мл препарата в стеклянные флаконы, укупоренные пробкой резиновой, обжатые колпачком алюминиевым с пластмассовой крышкой. По 1 флакону помещают вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в оригинальной упаковке.

Не замораживать.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

или

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Strasse 116, Mannheim D-68305, Germany

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77,

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24, факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com