

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Авастин[®]

(Avastin[®])

Склад:

діюча речовина: bevacizumab;

1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу або

1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу;

допоміжні речовини: α,α -трегалози дигідрат; натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний; полісорбат 20; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора або опалесцентна рідина, безбарвна або світло-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори фактора росту ендотелію судин / рецепторів факторів росту ендотелію судин.

Код АТХ L01F G01.

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Бевацизумаб — рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, отримане за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчників китайського хом'ячка. Бевацизумаб зв'язується з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором васкулогенезу та ангіогенезу, пригнічуючи, таким чином, зв'язування VEGF з його рецепторами Flt-1 (VEGFR-1) та KDR

(VEGFR-2) на поверхні ендотеліальних клітин. Нейтралізація біологічної активності фактора росту ендотелію судин призводить до зниження васкуляризації пухлин, нормалізує не уражені пухлиною судини, пригнічує утворення нових судин у пухлині, таким чином пригнічуючи ріст пухлини.

Введення бевацизумабу або його вихідного мишачого антитіла в моделі ксенотрансплантатів злоякісних пухлин у безтимусних мишей спричиняло активну протипухлинну дію на людські пухлини, в тому числі на пухлини ободової кишки, молочної залози, головного мозку, підшлункової залози та передміхурової залози. Прогресування метастатичного захворювання гальмувалося, а також знижувалася проникність мікросудинного русла.

Клінічна ефективність

Клінічне дослідження	Групи порівняння	Загальна виживаність, місяців (медіана)	Виживаність без прогресування, місяців (медіана)
Метастатичний колоректальний рак (мКРР), в комбінації з хіміотерапією (ХТ) на основі похідних фторпіримідину			
Перша лінія лікування мКРР*	Авастин® 5 мг/кг 1 раз на 2 тижні IFL, n = 402	20,3 (ВР 0,66, p = 0,00004)	10,6 (ВР 0,54, p < 0,0001)
	Плацебо IFL, n = 411	15,6	6,2
Друга лінія лікування мКРР*	Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні FOLFOX4, n = 293	13,0 (ВР 0,751, p = 0,0012)	7,5 (ВР 0,518, p < 0,0001)
	FOLFOX4, n = 292	10,8	4,5
Продовження лікування бевацизумабом після першого прогресування мКРР*	Авастин® ХТ на основі фторпіримідину іринотекан/оксаліплатин, n = 409	11,2 (ВР 0,81, p = 0,0062)	5,7 (ВР 0,68, p < 0,0001)
	ХТ на основі фторпіримідину іринотекан/оксаліплатин, n = 410	9,8	4,1
Перша лінія лікування метастатичного раку молочної залози			
В комбінації з паклітакселом**	Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні паклітаксел, n = 368	26,5 (ВР 0,869, p = 0,1374)	11,4 (ВР 0,421, p < 0,0001)
	Паклітаксел, n = 354	24,8	5,8
В комбінації з капецитабіном **	Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні капецитабін, n = 409	ВР 0,88, p = 0,33	8,6 (ВР 0,69, p = 0,0002)
	Плацебо капецитабін, n=206		5,7
Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, переважно плоскоклітинного раку легень, у комбінації з ХТ на основі похідних платини			

Перша лінія лікування*	Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні карбоплатин/паклітаксел, n = 444	12,3 (ВР 0,80, p = 0,003)	6,4 (ВР 0,65, p < 0,0001)
	Карбоплатин/паклітаксел, n = 434	10,3	4,8
Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR — рецептор епідермального фактора росту) у дорослих пацієнтів			
Перша лінія лікування у комбінації з ерлотинібом**	Авастин® 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні ерлотиніб 150 мг/добу перорально, n = 75 [#]	47,0 (ВР 0,81, p = 0,3267)	16,0 (ВР 0,54, p = 0,0015)
	Ерлотиніб (150 мг/добу перорально), n = 77 [#]	47,4	9,7
Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку			
Перша лінія лікування у комбінації з інтерфероном α-2а*	Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні інтерферон α-2а, n = 327	23,3 (ВР 0,91, p = 0,3360)	10,2 (ВР 0,63, p < 0,0001)
	Плацебо інтерферон α-2а, n = 322	21,3	5,4
Лікування розповсюдженого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини			
Перша лінія лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом**	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 15 місяців / прогресування, n = 623	43,8 (ВР 0,88, p < 0,0641)	14,7 (ВР 0,70, p < 0,0001)
	6 циклів: карбоплатин/паклітаксел плацебо до 15 місяців, n = 625	40,6	10,6
Перша лінія терапії лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом**	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів Авастин® 7,5 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 12 місяців / прогресування, n = 764	57,4 (ВР 0,99, p = 0,8910)	19,3 (ВР 0,86, p = 0,0185)
	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів, n = 764	58,0	16,9
Лікування першого рецидиву, за умов чутливості до лікування препаратами платини**	Гемцитабін/карбоплатин 6-10 циклів Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n = 242	33,6 (ВР 0,952, p = 0,6479)	12,4 (ВР 0,524, p < 0,0001)
	Гемцитабін/карбоплатин 6-10 циклів плацебо до прогресування, n = 242	32,9	8,4

Лікування рецидиву, за умов нечутливості до лікування препаратами платини**	Паклітаксел, топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні (або Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні при комбінації з топотеканом в альтернативному дозуванні), n = 179	16,6 (ВР 0,870, p = 0,2711)	6,7 (ВР 0,379, p < 0,0001)
	Паклітаксел, топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин, n = 182	13,3	3,4
Лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки			
У комбінації з паклітакселом і цисплатиною або, альтернативно, з паклітакселом і топотеканом дорослим пацієнтам, які не можуть отримувати терапію препаратами платини*	Паклітаксел, цисплатин або паклітаксел, топотекан Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n = 227	16,8 (ВР 0,74, p = 0,0132)	8,3 (ВР 0,66, p < 0,0001)
	Паклітаксел, цисплатин або паклітаксел, топотекан, n = 225	12,9	6,0
Лікування рецидивуючої гліобластоми (ступеня IV по ВООЗ)			
Монотерапія лікарським засобом Авастин® або комбінована терапія лікарським засобом Авастин® та іринотеканом, до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності***	Авастин® 10 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні, n 85	9,3 (8,2 ¹)	4,2 (2,9; 5,8)
	Комбінована терапія лікарським засобом Авастин® та іринотеканом (125 мг/м ² або — для пацієнтів, які одночасно отримують ферментіндуковані протисудомні засоби, — 340 мг/м ² внутрішньовенно кожні 2 тижні), n = 82	8,8 (7,8 ¹)	5,6 (4,4; 6,2)

*Первинна кінцева точка — загальна виживаність.

**Первинна кінцева точка — виживаність без прогресування.

***Первинні кінцеві точки — 6-місячна виживаність без прогресування та частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за результатами незалежної оцінки.

¹Верхня довірча межа не може бути встановлена.

#Всього було рандомізовано 154 пацієнти (загальний статус ECOG 0 або 1).

ВР — відносний ризик.

IFL — іринотекан, 5-фторурацил, лейковорин.

FOLFOX4 — лейковорин, 5-фторурацил, оксаліплатин.

ХТ — хіміотерапія.

мКРР — метастатичний колоректальний рак.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні дані щодо бевацизумабу отримані в 10 клінічних дослідженнях у пацієнтів з солідними пухлинами. В усіх клінічних дослідженнях бевацизумаб призначався у вигляді внутрішньовенної інфузії. Швидкість інфузії базувалася на переносимості, при цьому початкова тривалість інфузії становила 90 хвилин. Фармакокінетика бевацизумабу була лінійною в діапазоні доз від 1 до 10 мг/кг.

Розподіл

Типове значення центрального об'єму (V_c) становить 2,73 л і 3,28 л у жінок і чоловіків відповідно, що відповідає рівню, описаному для IgG та інших моноклональних антитіл. Периферичний об'єм розподілу (V_p) становить 1,69 л і 2,35 л у жінок і чоловіків відповідно при призначенні бевацизумабу з іншими антинеопластичними засобами. Після корегування дози з урахуванням маси тіла у чоловіків V_c на 20 % більший, ніж у жінок.

Біотрансформація

Після одноразового внутрішньовенного введення ^{125}I -bevацизумабу кролям його метаболічні характеристики були аналогічні характеристикам природної IgG молекули, що не зв'язується з VEGF. Метаболізм і виведення бевацизумабу відповідає метаболізму і виведенню ендогенного IgG, тобто в основному здійснюється шляхом протеолітичного катаболізму в усіх клітинах організму, включаючи ендотеліальні клітини, а не шляхом виведення нирками та через печінку. Зв'язування IgG з FcRn-рецепторами захищає його від клітинного метаболізму і забезпечує тривалий період напіввиведення.

Виведення

Кліренс бевацизумабу становить в середньому 0,188 л/добу у жінок та 0,220 л/добу у чоловіків. Після корекції дози з урахуванням маси тіла кліренс бевацизумабу у чоловіків вищий на 17 %, ніж у жінок. Відповідно до двокomпонентної моделі, типовий період напіввиведення становить 18 днів у жінок та 20 днів у чоловіків.

Низький рівень альбуміну і високе пухлинне навантаження загалом свідчать про тяжкість захворювання. Кліренс бевацизумабу приблизно на 30 % швидший у пацієнтів з низьким рівнем альбуміну в сироватці крові і на 7 % швидший в осіб з високим пухлинним навантаженням при порівнянні з типовим пацієнтом із середнім рівнем альбуміну і середнім значенням пухлинного навантаження.

Особливі групи пацієнтів

Був виконаний аналіз популяційної фармакокінетики з метою оцінки впливу демографічних характеристик у дорослих та педіатричних пацієнтів. У дорослих результати показали відсутність відмінностей у фармакокінетиці бевацизумабу залежно від віку.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика бевацизумабу не вивчалася в клінічних дослідженнях у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки нирки не є основним органом метаболізму та виведення бевацизумабу.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Фармакокінетика бевацизумабу не вивчалася в клінічних дослідженнях у пацієнтів з порушенням функції печінки, оскільки печінка не є основним органом метаболізму та виведення бевацизумабу.

Діти. Фармакокінетику бевацизумабу оцінено у 152 дітей, підлітків та дорослих молодого

віку (від 7 місяців до 21 року, від 5,9 до 125 кг) в 4 клінічних дослідженнях за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі. Результати фармакокінетичних досліджень показали, що кліренс та об'єм розподілу бевацизумабу є порівнянними у педіатричних та молодих дорослих пацієнтів після нормалізації за масою тіла із тенденцією до зменшення експозиції зі зменшенням маси тіла. Дані свідчать про відсутність впливу віку з урахуванням маси тіла на фармакокінетику бевацизумабу.

Фармакокінетику бевацизумабу було добре вивчено за допомогою фармакокінетичної моделі педіатричної популяції у 70 пацієнтів у дослідженні BO20924 (від 1,4 до 17,6 року; від 11,6 до 77,5 кг) та 59 пацієнтів у клінічному дослідженні BO25041 (від 1 до 17 років; від 11,2 до 82,3 кг). У клінічному дослідженні BO20924 експозиція бевацизумабу була здебільшого нижчою порівняно з такою у типового дорослого пацієнта після застосування такої ж дози. У клінічному дослідженні BO20924 експозиція бевацизумабу була практично такою ж, як у типового дорослого пацієнта після застосування такої ж дози. В обох дослідженнях спостерігалася тенденція до зниження експозиції із зменшенням маси тіла.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування метастатичного колоректального раку:

- у комбінації з хіміотерапією на основі похідних фторпіримідину.

Лікування метастатичного раку молочної залози:

- перша лінія лікування у комбінації з паклітакселом;
- перша лінія лікування у комбінації з капецитабіном (коли лікування за іншими схемами хіміотерапії, включаючи таксани або антрацикліни, вважається недоцільним). Пацієнтам, які отримували схеми лікування на основі таксанів і антрациклінів в режимі ад'ювантної терапії протягом останніх 12 місяців, не слід призначати Авастин® у комбінації з капецитабіном.

Лікування нерезектабельного розповсюдженого, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно неплазматичного раку легень:

- перша лінія лікування у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини.

Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплазматичного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR — рецептор епідермального фактора росту) у дорослих пацієнтів:

- перша лінія лікування у комбінації з ерлотинібом.

Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку у дорослих пацієнтів:

- перша лінія терапії у комбінації з інтерфероном альфа-2а.

Лікування розповсюдженого (стадії III B, III C і IV за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO) епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини у дорослих пацієнтів:

- перша лінія терапії у комбінації з карбоплатином і паклітакселом.

Лікування першого рецидиву епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, чутливого до лікування препаратами платини:

- у комбінації з карбоплатином і гемцитабіном або у комбінації з карбоплатином та паклітакселом у дорослих пацієнтів, які не отримували попередню терапію бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи засобами, дія яких направлена на рецептор VEGF.

Лікування рецидивуючого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, резистентного до лікування препаратами платини:

- у комбінації з паклітакселом, топотеканом або пегільованим ліпосомальним доксорубіцином у дорослих пацієнтів, які отримали не більше двох попередніх режимів хіміотерапії і які не отримували попередньої терапії бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи препаратами, дія яких направлена на рецептор VEGF.

Лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки:

- у комбінації з паклітакселом і цисплатином або, альтернативно, паклітакселом і топотеканом у дорослих пацієнтів, які не можуть отримувати терапію препаратами платини.

Лікування рецидивуючої гліобластоми (ступеня IV за BOOЗ):

- як монотерапія після попередньої терапії темозоломідом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бевацизумабу або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу, препаратів на основі клітин яєчників китайського хом'яка або до інших рекомбінантних людських чи гуманізованих антитіл. Вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив антинеопластичних препаратів на фармакокінетику бевацизумабу

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, не спостерігалось клінічно значущої взаємодії при одночасному застосуванні хіміотерапії та впливу на фармакокінетику бевацизумабу. Не спостерігалось статистично значущої або клінічно значущої різниці у кліренсі бевацизумабу у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Авастин® як монотерапію, у порівнянні з пацієнтами, які отримували Авастин® у комбінації з інтерфероном альфа-2а, ерлотинібом або іншими хіміопрепаратами (іринотекан, 5-фторурацил, лейковорин; 5-фторурацил/лейковорин; карбоплатин/паклітаксел; капецитабін; доксорубіцин або цисплатин/гемцитабін).

Вплив бевацизумабу на фармакокінетику інших антинеопластичних препаратів

Не спостерігалось клінічно значного впливу бевацизумабу на фармакокінетику одночасно застосовуваних інтерферону альфа-2а, ерлотинібу (і його активного метаболіту OSI-420) або хіміотерапевтичного препарату іринотекану (і його активного метаболіту SN38), капецитабіну, оксаліплатину (визначення проводилося за вільним та загальним рівнем платини) і цисплатину. Неможливо зробити висновки щодо впливу бевацизумабу на фармакокінетику гемцитабіну.

Комбінація бевацизумабу та сунітинібу малату

У двох клінічних дослідженнях метастатичної нирковоклітинної карциноми повідомлялося про мікроангіопатичну гемолітичну анемію у 7 із 19 пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом (10 мг/кг кожні 2 тижні) в комбінації з сунітинібу малатом (50 мг на день).

Мікроангіопатична гемолітична анемія — гемолітичне порушення, що проявляється фрагментацією еритроцитів, анемією і тромбоцитопенією. Крім того, у деяких з цих пацієнтів спостерігалася гіпертензія (у тому числі гіпертензивні кризи), підвищення рівня креатиніну і неврологічні симптоми. Усі ці симптоми були оборотними після припинення лікування бевацизумабом та сунітинібу малатом (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація з терапією на основі платини або таксанів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Збільшення частоти тяжкої нейтропенії, фебрильної нейтропенії та інфекцій з тяжкою нейтропенією чи без (у тому числі летальні випадки) в основному спостерігалось у пацієнтів, які отримували терапію на основі платини або таксанів при лікуванні недрібноклітинного раку легень і метастатичного раку молочної залози.

Променева терапія

Безпека та ефективність одночасного застосування променевої терапії і лікарського засобу Авастин® не встановлені.

Моноклональні антитіла до рецепторів EGFR у комбінації з хіміотерапією, до складу якої входить бевацизумаб

Дослідження взаємодії не проводилися. Моноклональні антитіла до рецепторів EGFR не слід призначати для лікування метастатичного колоректального раку у комбінації з хіміотерапією, до складу якої входить бевацизумаб. Результати рандомізованих досліджень III фази PACCE і CAIRO-2 свідчать, що у пацієнтів із метастатичним колоректальним раком застосування моноклональних антитіл до рецепторів EGFR панітумумабу і цетуксимабу відповідно у комбінації з бевацизумабом і хіміотерапією асоціюється зі зниженням виживання без прогресування та/чи загального виживання, а також зі збільшенням токсичності у порівнянні з такими при застосуванні бевацизумабу з хіміотерапією окремо.

Особливості застосування.

Для забезпечення покращення відстежування медичних біологічних препаратів назва і номер серії введеного лікарського засобу повинні бути чітко задокументовані.

Перфорації шлунково-кишкового тракту та нориці (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують Авастин[®], існує підвищений ризик розвитку перфорації шлунково-кишкового тракту і жовчного міхура. Внутрішньочеревний запальний процес є фактором ризику перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, тому необхідно проявляти обережність при лікуванні таких пацієнтів.

Попереднє опромінення є фактором ризику перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Авастин[®] з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки; всі пацієнти з перфорацією шлунково-кишкового тракту мали опромінення в анамнезі. Лікування слід повністю припинити пацієнтам, у яких розвинулася перфорація шлунково-кишкового тракту.

Гастроінтестинально-вагінальні нориці в дослідженні GOG-0240

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Авастин[®] з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки, мають підвищений ризик розвитку нориць між піхвою і будь-яким відділом шлунково-кишкового тракту (гастроінтестинально-вагінальні нориці). Попереднє опромінення є основним фактором ризику розвитку гастроінтестинально-вагінальних нориць; всі пацієнти з гастроінтестинально-вагінальними норицями мали опромінення в анамнезі. Рецидив раку в ділянці, де проводилося попереднє опромінення, є додатковим важливим фактором ризику розвитку гастроінтестинально-вагінальних нориць.

Нориці, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Авастин[®], підвищений ризик виникнення нориць.

Лікування препаратом Авастин[®] слід відмінити пацієнтам з трахеоезофагеальною норицею або норицею будь-якої локалізації 4 ступеня.

Інформація щодо продовження застосування лікарського засобу Авастин[®] пацієнтам з іншими норицями обмежена.

При появі внутрішньої нориці, яка не проникає в шлунково-кишковий тракт, слід розглянути питання про відміну лікарського засобу Авастин[®].

Ускладнення процесу загоєння ран (див. розділ «Побічні реакції»)

Авастин[®] може негативно впливати на загоєння ран. Повідомлялося про серйозні ускладнення процесу загоєння ран, включаючи свищ анастомозу, з летальними наслідками. Лікування бевацизумабом не слід розпочинати менше ніж через 28 днів після великого хірургічного втручання або до повного загоєння хірургічної рани. При виникненні під час лікування ускладнень, пов'язаних із загоєнням рани, лікування препаратом Авастин[®] необхідно тимчасово відмінити до повного загоєння рани. Лікування необхідно припинити у разі проведення планового хірургічного втручання.

Рідко повідомлялося про виникнення некротизуючого фасциїту, у тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів, які одержували лікування препаратом Авастин[®]. Цей стан звичайно є вторинним до ускладнення загоєння ран, шлунково-кишкової перфорації або утворення нориці. Таким чином, Авастин[®] слід відмінити пацієнтам, у яких розвинувся некротизуючий фасциїт, та

невідкладно призначити їм відповідне лікування.

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які одержували Авастин[®], спостерігалася підвищена частота виникнення артеріальної гіпертензії. Клінічні дані щодо безпеки дають змогу припустити, що частота випадків артеріальної гіпертензії залежить від дози бевацизумабу. Авастин[®] можна призначати лише хворим з попередньо компенсованою артеріальною гіпертензією. Немає даних щодо впливу лікарського засобу Авастин[®] у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією на час початку лікування. Під час терапії лікарським засобом Авастин[®] рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску.

У більшості випадків нормалізація артеріального тиску досягається при застосуванні стандартного антигіпертензивного лікування залежно від конкретної клінічної ситуації. Не рекомендується призначати діуретики пацієнтам, які отримують хіміотерапію на основі цисплатину. Авастин[®] слід відмінити, якщо артеріальна гіпертензія, виражена з медичної точки зору, відповідним чином не контролюється за допомогою антигіпертензивної терапії або у разі розвитку гіпертонічного кризу чи гіпертензивної енцефалопатії.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримували Авастин[®], рідко спостерігали симптоми, що свідчать про синдром оборотної задньої енцефалопатії. Синдром оборотної задньої енцефалопатії є неврологічною патологією, яка рідко зустрічається і проявляється, зокрема, такими симптомами: судоми, головний біль, порушення психічного стану, порушення зору, кіркова сліпота з гіпертензією чи без. Підтвердити діагноз синдрому оборотної задньої енцефалопатії можна за допомогою методів візуалізації головного мозку, при цьому перевага надається магнітно-резонансній томографії.

При розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії слід проводити лікування специфічних симптомів, включаючи контроль артеріальної гіпертензії, та припинити терапію лікарським засобом Авастин[®]. Безпека повторного курсу терапії лікарським засобом Авастин[®] для таких пацієнтів не встановлена.

Протеїнурія (див. розділ «Побічні реакції»)

Ризик розвитку протеїнурії підвищений у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі. Наявні дані свідчать, що протеїнурія усіх ступенів (загальні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 3.0) може бути пов'язана з дозою. До початку і під час терапії лікарським засобом Авастин[®] рекомендується моніторинг протеїнурії.

Протеїнурію 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігали у майже 1,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин[®]. При розвитку нефротичного синдрому Авастин[®] необхідно відмінити.

Артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

У клінічних дослідженнях частота розвитку артеріальної тромбоемболії, включаючи інсульт, транзиторну ішемічну атаку та інфаркт міокарда, була вищою у пацієнтів, які отримували Авастин[®] у комбінації з хіміотерапією, ніж у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію.

Артеріальна тромбоемболія в анамнезі або вік понад 65 років асоціюються з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії під час лікування препаратом Авастин[®]. При

лікуванні таких пацієнтів необхідно виявляти обережність.

При розвитку артеріальної тромбоемболії Авастин® необхідно відмінити.

Венозна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

Під час лікування препаратом Авастин® спостерігається підвищений ризик венозної тромбоемболії, у тому числі легеневої емболії.

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Авастин® у комбінації з паклітакселом і цисплатином з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки, мають підвищений ризик розвитку венозних тромбоемболічних явищ.

Лікування препаратом Авастин® необхідно припинити при виникненні тромбоемболії, що загрожує життю (4 ступеня), у тому числі легеневої тромбоемболії (загальні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 3.0). У разі тромбоемболії ступеня ≤ 3 слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта (загальні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 3.).

Кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують Авастин®, існує підвищений ризик виникнення кровотеч, особливо пов'язаних із пухлиною. При виникненні кровотечі 3 або 4 ступеня Авастин® слід відмінити.

Пацієнтів із ознаками та симптомами нелікованих метастазів у центральній нервовій системі (ЦНС) не включали у клінічні дослідження лікарського засобу Авастин® на основі результатів досліджень візуалізації. Тому ризик кровотечі в ЦНС у таких пацієнтів не вивчався проспективно в рандомізованих клінічних дослідженнях. Рекомендується моніторинг пацієнтів щодо виникнення симптомів кровотечі у ЦНС. При появі внутрішньочерепної кровотечі лікування препаратом Авастин® слід припинити.

Немає інформації щодо профілю безпеки застосування лікарського засобу Авастин® пацієнтам із вродженим геморагічним діатезом, набутою коагулопатією та пацієнтам, які отримують повну дозу антикоагулянтів з приводу тромбоемболії до початку лікування препаратом Авастин®, оскільки такі пацієнти були виключені з клінічних досліджень. Таким чином, слід дотримуватися обережності у разі призначення лікарського засобу Авастин® таким пацієнтам. Однак у пацієнтів з венозним тромбозом, які отримували Авастин® та варфарин одночасно у повній дозі у зв'язку з виникненням венозного тромбозу, не спостерігалось підвищення частоти розвитку кровотечі 3 ступеня тяжкості та вище.

Легенева кровотеча/кровохаркання

Пацієнти з недрібноклітинним раком легень, які отримували Авастин®, мають підвищений ризик серйозних, а в деяких випадках летальних легеневих кровотеч/кровохаркань. Пацієнтам, які мали нещодавно кровотечі/кровохаркання (більше 2,5 мл крові), не слід призначати Авастин®.

Розшарування артерій та аневризми

Застосування інгібіторів фактора росту ендотелію судин пацієнтам з артеріальною гіпертензією чи без неї може сприяти утворенню аневризми та/чи розшаруванню артерій. Перед початком лікування препаратом Авастин® цей ризик слід ретельно зважити у пацієнтів з такими

факторами ризику, як артеріальна гіпертензія або аневризма в анамнезі.

Застійна серцева недостатність (див. розділ «Побічні реакції»)

У клінічних дослідженнях повідомлялося про застійну серцеву недостатність. Спостерігались як безсимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка, так і застійна серцева недостатність, що потребувала терапії або госпіталізації. Необхідно з обережністю призначати Авастин® пацієнтам з клінічно значним серцево-судинним захворюванням, таким як ішемічна хвороба серця або застійна серцева недостатність, в анамнезі.

У більшості випадків застійна серцева недостатність виникала у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, які попередньо отримували лікування антрациклінами, променеву терапію на ліву сторону грудної клітки, а також з іншими факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності.

У дослідженні AVF3694g у пацієнтів, які отримували антрацикліни, і у пацієнтів, які раніше не отримували антрацикліни, не спостерігалось підвищення частоти виникнення застійної серцевої недостатності усіх ступенів тяжкості в групі лікування за схемою антрациклін бевацизумаб у порівнянні з монотерапією антрациклінами. Застійна серцева недостатність

3 ступеня або вище дещо частіше спостерігалася у пацієнтів, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з такою у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію. Такі ж результати відзначалися в інших дослідженнях метастатичного раку молочної залози у пацієнтів, які не отримували супутнє лікування антрациклінами.

Нейтропенія та інфекції (див. розділ «Побічні реакції»)

При терапії лікарським засобом Авастин® у комбінації з деякими мієлотоксичними режимами хіміотерапії у порівнянні лише з хіміотерапією спостерігалось підвищення частоти розвитку тяжкої нейтропенії, фебрильної нейтропенії або інфекцій з тяжкою нейтропенією чи без (включаючи випадки з летальним наслідком). Вказані явища в основному спостерігалися при застосуванні лікарського засобу Авастин® у комбінації з хіміотерапією на основі платини або таксанів для лікування недрібноклітинного раку легень, метастатичного раку молочної залози і у комбінації з паклітакселом і топотеканом для лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки.

Реакції гіперчутливості (у тому числі анафілактичний шок)/інфузійні реакції (див. розділ «Побічні реакції»)

При терапії лікарським засобом Авастин® спостерігається підвищений ризик розвитку інфузійних реакцій та реакцій підвищеної чутливості (у тому числі анафілактичного шоку). Як і при застосуванні будь-яких гуманізованих моноклональних антитіл, під час лікування препаратом Авастин® рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта. При виникненні реакцій інфузію слід припинити та призначити відповідне лікування. Застосування системної премедикації є необґрунтованим.

Остеонекроз щелепних кісток (див. розділ «Побічні реакції»)

Випадки остеонекрозу щелепних кісток зареєстровані у пацієнтів з раком, які отримували лікування препаратом Авастин®. Більшість випадків виникали у пацієнтів, які попередньо або одночасно з лікарським засобом Авастин® отримували бісфосфонати внутрішньовенно, для яких встановлено ризик розвитку остеонекрозу щелепних кісток. Необхідно з обережністю

призначати Авастин® при одночасному застосуванні з бісфосфонатами внутрішньовенно або при послідовному застосуванні лікарського засобу Авастин® та бісфосфонатів.

Інвазивні стоматологічні втручання є відомим фактором ризику виникнення остеонекрозу щелепних кісток. До початку лікування препаратом Авастин® пацієнтам потрібно провести стоматологічне обстеження ротової порожнини та при необхідності провести профілактичне стоматологічне втручання. Якщо пацієнт раніше отримувач або отримує бісфосфонати внутрішньовенно, слід уникати проведення інвазивних стоматологічних втручань.

Інтравітреальне застосування

Авастин® не показаний для інтравітреального застосування.

Порушення з боку органів зору

Про серйозні порушення з боку органів зору повідомлялося при введенні лікарського засобу Авастин® для внутрішньовенного застосування у склисте тіло при незареєстрованому показанні для застосування у пацієнтів зі злоякісними пухлинами: інфекційний ендoftальміт; внутрішньоочне запалення, зокрема стерильний ендoftальміт, увеїт, запалення склистого тіла; відшарування сітківки; розрив пігментного епітелію сітківки; підвищення внутрішньоочного тиску; внутрішньоочний крововилив, зокрема крововилив у склисте тіло, крововилив у сітківку; крововилив у кон'юнктиву. Деякі з порушень з боку органів зору були серйозними побічними реакціями різного ступеня тяжкості втрати зору, включаючи постійну сліпоту.

Системні ефекти після введення лікарського засобу Авастин® у склисте тіло

Зниження концентрації циркулюючого фактора росту ендотелію судин (VEGF) було продемонстровано після введення інгібіторів VEGF у склисте тіло. Після ін'єкції інгібіторів VEGF у склисте тіло повідомлялося про системні реакції, у тому числі про кровотечі не з органа зору і артеріальні тромбоемболії.

Згасання функції яєчників/фертильність

Авастин® може порушувати фертильність у жінок (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»). Тому перед початком лікування препаратом Авастин® необхідно обговорити з пацієнтками репродуктивного віку стратегії збереження фертильності.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/флакон натрію, тобто практично вільний від натрію.

Імуногенність

Пацієнти в двох дослідженнях III фази з вивчення ад'ювантного лікування раку ободової кишки обстежувались методом імунологічного аналізу на предмет антитіл до лікарського засобу Авастин®. Із цих 2233 пацієнтів позитивний результат був виявлений у 14 пацієнтів (0,6 %), у трьох з яких були виявлені нейтралізуючі антитіла.

Клінічне значення такої імунної реакції на Авастин® невідоме. Однак жодне небажане явище у будь-якого пацієнта, у якого розвинулись антитіла до лікарського засобу Авастин®, не було

пов'язано із реакцією гіперчутливості I типу або імунокомплексною реакцією III типу.

Дані щодо імуногенності значно залежать від чутливості та специфічності застосовуваного аналізу і також можуть залежати від таких факторів, як обробка зразків, час відбору зразків, взаємодія з іншими лікарськими засобами, супутнє лікування та основне захворювання. З цієї причини порівняння частоти виникнення антитіл до лікарського засобу Авастин® при різних показаннях або із частотою виникнення антитіл до інших терапевтичних білків може привести до хибних висновків.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку під час лікування та протягом 6 місяців після завершення лікування слід застосовувати надійні методи контрацепції.

Вагітність

Немає даних клінічних досліджень щодо застосування лікарського засобу Авастин® вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, у тому числі можливість виникнення вроджених вад. Відомо, що IgG проникають через плацентарний бар'єр, і Авастин® може пригнічувати ангиогенез плода. У зв'язку з цим є підозри, що Авастин® спричиняє серйозні вади розвитку плода при застосуванні вагітним. У післяреєстраційний період застосування препарату спостерігалися випадки аномалій плода у жінок, які отримували лікування бевацизумабом як монотерапію або у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами з відомою ембріотоксичною дією (див. розділ «Побічні реакції»). Авастин® протипоказаний при вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи бевацизумаб проникає (екскретується) в грудне молоко. Оскільки IgG матері екскретуються з грудним молоком, а Авастин® може порушувати ріст і розвиток немовляти, жінкам слід рекомендувати припинити годування груддю протягом терапії лікарським засобом Авастин® і як мінімум протягом 6 місяців після отримання останньої дози лікарського засобу Авастин®.

Фертильність

Дослідження токсичності на тваринах показали, що при застосуванні повторних доз бевацизумаб може шкідливо впливати на фертильність у самок. У дослідженні III фази ад'ювантного лікування пацієнтів з раком ободової кишки у жінок у пременопаузному періоді спостерігалася збільшення частоти виникнення нових випадків згасання функції яєчників у групі бевацизумабу у порівнянні з контрольною групою. Після відміни лікування бевацизумабом функція яєчників відновилася у більшості пацієнтів. Довготривалий вплив лікування бевацизумабом на фертильність невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Авастин® не має впливу або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Такі симптоми, як сонливість та синкопе, спостерігалися при застосуванні лікарського засобу Авастин® (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнти відчувають симптоми, що впливають на їхній зір, концентрацію чи здатність реагувати, не слід керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, доки симптоми не минуть.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Авастин® можна проводити тільки під спостереженням лікаря, який має досвід застосування протипухлинної терапії.

Не рекомендується знижувати дозу бевацизумабу через побічні реакції. За потреби лікування препаратом Авастин® потрібно повністю або тимчасово припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Стандартний режим дозування

Метастатичний колоректальний рак

5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Авастин® рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Метастатичний рак молочної залози

10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Авастин® рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Недрібноклітинний рак легень

Перша лінія лікування непластоклітинного недрібноклітинного раку легень у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини

У комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням лікарського засобу Авастин® як монотерапії до появи ознак прогресування основного захворювання.

7,5 мг/кг чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Клінічна користь у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень продемонстрована при застосуванні обох доз — 7,5 мг/кг і 15 мг/кг.

Лікування препаратом Авастин® рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Перша лінія лікування неплазмоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом

Дослідження щодо мутації EGFR слід проводити до початку комбінованого лікування препаратом Авастин® і ерлотинібом. Важливо застосовувати валідований і надійний метод з метою уникнення хибних результатів.

Рекомендована доза лікарського засобу Авастин® при застосуванні у комбінації з ерлотинібом становить 15 мг/кг маси тіла один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Рекомендовано продовжувати комбіноване лікування препаратом Авастин® та ерлотинібом до прогресування захворювання.

За інформацією щодо дозування і способу застосування ерлотинібу звертайтеся до інструкції для медичного застосування ерлотинібу.

Розповсюджений та/чи метастатичний нирковоклітинний рак

10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Авастин® рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Епітеліальний рак яєчників, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини

Перша лінія лікування: у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням лікарського засобу Авастин® як монотерапії до прогресування основного захворювання або протягом максимально 15 місяців, або до розвитку неприйнятної токсичності, залежно від того, що наступить раніше.

Рекомендована доза лікарського засобу Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування рецидиву захворювання: Авастин® призначають у комбінації з карбоплатином та гемцитабіном протягом від 6 до 10 курсів лікування або у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом від 6 до 8 курсів лікування з наступним застосуванням лікарського засобу Авастин® довгостроково як монотерапії до прогресування захворювання. Рекомендована доза лікарського засобу Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування резистентного до дії препаратів платини рецидивуючого захворювання: Авастин® застосовують в поєднанні з одним з таких препаратів: паклітаксел, топотекан (при застосуванні щотижня) або пегільований ліпосомальний доксорубіцин. Рекомендована доза лікарського засобу Авастин® в таких випадках становить 10 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Коли Авастин® призначають в комбінації з топотеканом (у дні 1–5 кожні 3 тижні), рекомендована доза препарату становить 15 мг/кг маси тіла один раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендована тривалість лікування — до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Рак шийки матки

Авастин® застосовують у комбінації з одним з таких режимів хіміотерапії: паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан.

Рекомендована доза лікарського засобу Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла, яку вводять один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Рецидивуюча гліобlastома

Рекомендована доза лікарського засобу Авастин® становить 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендується продовжувати лікування препаратом Авастин® до прогресування захворювання. Застосування дози 15 мг/кг кожні 3 тижні не підтримується наявними даними.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку: хворим літнього віку корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок: безпека та ефективність застосування пацієнтам бевацизумабу з порушенням функції нирок не вивчалися.

Порушення функції печінки: безпека та ефективність застосування бевацизумабу пацієнтам з порушенням функції печінки не вивчалися.

Діти

Безпека та ефективність застосування бевацизумабу дітям (віком до 18 років) не встановлені. Наявні дані наведені у розділах «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості», проте вони не дають можливості будь-яких рекомендацій щодо дозування.

Відповідні дані щодо застосування бевацизумабу дітям для лікування колоректального раку, раку молочної залози, раку легень, раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, шийки матки та нирок, відсутні.

Спосіб введення

Початкову дозу препарату вводять протягом 90 хвилин у вигляді внутрішньовенної інфузії. Якщо перша інфузія добре переноситься, то друге введення можна проводити протягом 60 хвилин. Якщо інфузія протягом 60 хвилин добре переноситься, то всі наступні введення можна проводити протягом 30 хвилин.

Вводити лікарський засіб Авастин® внутрішньовенно струминно чи болюсно не можна!

Зменшення дози в зв'язку з небажаними реакціями не рекомендується. За наявності показань терапію слід остаточно відмінити або тимчасово призупинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Застереження щодо застосування та введення лікарського засобу Авастин®

Авастин® повинні готувати до застосування медичні спеціалісти в асептичних умовах для забезпечення стерильності приготованого розчину. Для приготування лікарського засобу

Авастин® до введення застосовують стерильні голку і шприц.

Авастин® у вигляді інфузій не можна вводити або розводити з розчинами глюкози. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій.

Необхідну кількість бевацизумабу слід відібрати та розвести до необхідного для введення об'єму 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Концентрація бевацизумабу у приготованому розчині повинна бути в межах 1,4–16,5 мг/мл. У більшості випадків необхідну кількість лікарського засобу Авастин® можна розвести 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій до загального об'єму 100 мл.

Перед застосуванням розчин необхідно оглядати щодо наявності механічних включень та зміни кольору.

Авастин® призначений тільки для одноразового застосування, оскільки лікарський засіб не містить консерванта. Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Не спостерігалось несумісності лікарського засобу Авастин® із пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також із системами для інфузії.

Хімічна та фізична стабільність приготовленого розчину зберігається протягом 48 годин при температурі від 2 до 30 °C у 9 мг/мл (0,9 %) розчині натрію хлориду для ін'єкцій. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати відразу. Якщо препарат не використаний відразу, то за час та умови зберігання приготовленого розчину відповідає користувач. Зберігати готовий розчин можна протягом не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °C, якщо розведення проводять у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Діти.

Безпека застосування лікарського засобу Авастин® дітям і підліткам не встановлена.

Передозування.

При призначенні препарату в максимальній дозі 20 мг/кг маси тіла внутрішньовенно кожні 2 тижні у декількох пацієнтів була зареєстрована мігрень тяжкого ступеня. Специфічного антидоту немає. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки лікарського засобу Авастин® базується на даних застосування більше ніж 5400 пацієнтам з різними злоякісними пухлинами, які, у клінічних дослідженнях, отримували лікування переважно лікарським засобом Авастин® у комбінації з хіміотерапією.

Найбільш серйозними побічними реакціями були: перфорації шлунково-кишкового тракту, крововилив, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання, що частіше спостерігалися у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»).

В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували Авастин[®], найбільш часто спостерігалися підвищення артеріального тиску, слабкість чи астенія, діарея та біль у животі.

Аналіз даних з клінічної безпеки свідчить, що підвищення артеріального тиску та розвиток протеїнурії при терапії лікарським засобом Авастин[®], імовірно, мають дозозалежний характер.

Побічні реакції, перелічені у цьому розділі, діляться за частотою на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі за частотою небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Деякі з небажаних реакцій є такими, які зазвичай спостерігають у зв'язку з хіміотерапією; проте Авастин[®] може посилити ці реакції при застосуванні в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Приклади небажаних реакцій включають в себе синдром долонно-підшовної еритродизестезії у разі застосування з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або капецитабіном, периферичну сенсорну нейропатію у разі застосування з паклітакселом або оксаліплатином, порушення з боку нігтів або алопецію у разі застосування з паклітакселом та пароніхій при застосуванні з ерлотинібом.

Нижче наведено побічні реакції, які асоціюються із застосуванням лікарського засобу Авастин[®] у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування.

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період спостереження, включено у відповідні групи. Детальну інформацію про реакції, задокументовані у післяреєстраційний період спостереження, наведено нижче у відповідному підрозділі.

Побічні реакції за частотою

Нижче перелічено всі небажані реакції за їхньою частотою, які були визначені як такі, що мають причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням лікарського засобу Авастин[®], що був встановлений:

- при порівнянні частоти небажаних реакцій, які відзначали в клінічних дослідженнях, у групах лікування (різниця не менше 10 % порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 1–5 за NCI-CTCAE (загальні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США) або не менше 2 % порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 3–5 за NCI-CTCAE;
- у післяреєстраційних дослідженнях безпеки;
- із спонтанних повідомлень;
- в епідеміологічних дослідженнях/неінтервенційних або обсерваційних дослідженнях;

- через оцінку окремих клінічних випадків.

Інфекції та інвазії: поширені: сепсис, флегмона, абсцес^{b,d}, запалення підшкірної клітковини, інфекції, інфекції сечовивідних шляхів; рідко поширені: некротизуючий фасциїт^c.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені: фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія^b, тромбоцитопенія; поширені: анемія, лімфопенія.

З боку імунної системи: поширені: гіперчутливість, інфузійні реакції^{a,b,d}; рідко поширені: анафілактичний шок.

З боку обміну речовин та харчування: дуже поширені: анорексія, гіпомагніємія, гіпонатріємія; поширені: зневоднення.

З боку нервової системи: дуже поширені: периферична сенсорна нейропатія^b, дизартрія, головний біль, дисгевзія; поширені: порушення мозкового кровообігу, непритомність, сонливість; рідко поширені: синдром оборотної задньої енцефалопатії^{a,b,d}; дуже рідко поширені: гіпертензивна енцефалопатія^a.

З боку органів зору: дуже поширені: розлади з боку очей, підвищена сльозотеча.

З боку серця: поширені: застійна серцева недостатність^{b,d}, надшлуночкова тахікардія.

З боку судин: дуже поширені: артеріальна гіпертензія^{b,d}, тромбоемболія (венозна)^{b,d}; поширені: тромбоемболія (артеріальна)^{b,d}, кровотеча^{b,d}, тромбоз глибоких вен; частота невідома: ниркова тромботична мікроангіопатія^{a,b}, розшарування артерій та аневризми.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені: задишка, риніт, носова кровотеча, кашель; поширені: легенева кровотеча / кровохаркання^{b,d}, тромбоемболія легеневої артерії, гіпоксія, дисфонія^a; частота невідома: легенева гіпертензія^a, перфорація носової перегородки^a.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені: ректальна кровотеча, стоматит, запор, діарея, нудота, блювання, біль у животі; поширені: перфорація шлунково-кишкового тракту^{b,d}, перфорація кишечника, ілеус, непрохідність кишечника, ректовагінальна нориця^{d,e}, шлунково-кишкові розлади, прокталгія; частота невідома: шлунково-кишкові виразки^a.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома: перфорація жовчного міхура^{a,b}.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже поширені: ускладнення загоєння рани^{b,d}, ексфоліативний дерматит, сухість шкіри, порушення забарвлення шкіри; поширені: синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин: дуже поширені: артралгія, міалгія; поширені: нориця^{b,d}, м'язова слабкість, біль у спині; частота невідома: остеонекроз щелепи^{a,b}, остеонекроз з локалізацією поза нижньою щелепою^{a,f}.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: дуже поширені: протеїнурія^{b,d}.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: дуже поширені: недостатність яєчників^{b,c,d}; поширені: біль в ділянці таза.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: частота невідома: аномалії плода^{a,b}.

Обстеження: дуже поширені: зниження маси тіла.

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже поширені: астения, слабкість, гіпертермія, біль, запалення слизової оболонки; поширені: загальмованість.

Коли протягом клінічних досліджень фіксували побічні реакції всіх ступенів, включно із ступенем 3–5, також фіксувалася найвища частота виникнення побічних реакцій. Дані не скориговані щодо різного часу лікування.

^aДив. також підрозділ «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період» нижче.

^bТерміни відображають групу явищ, які описують медичне поняття, а не один тільки стан або термін переважного використання за MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності). Ця група медичних термінів може мати однакову базову патофізіологію (наприклад артеріальні тромбоемболічні реакції, у тому числі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, транзиторна ішемічна атака та інші артеріальні тромбоемболічні реакції).

^cНа основі піддослідження, яке проводили у рамках NSABP C-08 (Національної програми з ад'ювантної терапії раку молочної залози і товстої кишки) за участю 295 пацієнтів.

^dДив. також підрозділ «Окремі серйозні побічні реакції».

^eРектовагінальні нориці є найбільш поширеними в категорії «гастроінтестинально-вагінальні нориці».

^fСпостерігали лише у дітей.

Тяжкі побічні реакції за частотою

Тяжкі реакції визначають як небажані явища з різницею у частоті не менше 2 % порівняно з контрольною групою в клінічних дослідженнях та із тяжкістю ступеня 3–5 за класифікацією загальних критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку (NCI-CTCAE). Сюди також включено небажані реакції, які розглядаються власником реєстраційного посвідчення як такі, що є клінічно значущими або тяжкими. Ці клінічно значущі небажані реакції були зареєстровані у клінічних дослідженнях, але частота реакцій ступеня 3–5 не досягали різниці 2 % порівняно з контрольною групою. Наведені нижче дані також включають в себе клінічно значущі небажані реакції, які спостерігали тільки у період післяреєстраційного застосування препарату, тому частота і ступені реакцій за NCI-CTCAE невідомі. Отже, ці клінічно значущі реакції було включено до групи «частота невідома».

Інфекції та інвазії: поширені: сепсис, запалення підшкірної клітковини, абсцес^{a,b},

інфекції, інфекції сечовивідних шляхів; частота невідома: некротизуючий фасциїт^c.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені: фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія^a, тромбоцитопенія; поширені: анемія, лімфопенія.

З боку імунної системи: поширені: частота невідома: підвищена чутливість, інфузійні реакції^{a,b,c}; рідко поширені: анафілактичний шок.

З боку обміну речовин та харчування: поширені: зневоднення, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: дуже поширені: периферична сенсорна нейропатія^a; поширені: порушення мозкового кровообігу, непритомність, сонливість, головний біль; частота невідома: синдром оборотної задньої енцефалопатії^{a,b,c}, гіпертензивна енцефалопатія^c.

З боку серця: поширені: застійна серцева недостатність^{a,b}, надшлуночкова тахікардія.

З боку судин: дуже поширені: гіпертензія^{a,b}; поширені: тромбоемболія (артеріальна)^{a,b}, кровотеча^{a,b}, тромбоемболія (венозна)^{a,b}, тромбоз глибоких вен; частота невідома: ниркова тромботична мікроангіопатія^{b,c}, розшарування артерій та аневризми.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені: легенева кровотеча/кровохаркання^{a,b}, тромбоемболія легеневої артерії, кровотеча з носа, задишка, гіпоксія; частота невідома: легенева гіпертензія^c, перфорація носової перегородки^c.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені: діарея, нудота, блювання, біль у животі; поширені: перфорація кишечника, ілеус, непрохідність кишечника, ректовагінальна нориця^{c,d}, шлунково-кишкові розлади, стоматит, прокталгія; частота невідома: перфорація шлунково-кишкового тракту^{a,b}, шлунково-кишкові виразки^c, ректальні кровотечі.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома: перфорація жовчного міхура^{b,c}.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: ускладнення загоєння рани^{a,b}, синдром долонно-підшовної еритродізестезії.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин: поширені: нориця^{a,b}, міалгія, артралгія, м'язова слабкість, біль у спині; частота невідома: остеонекроз щелепи^{b,c}.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: поширені: протеїнурія^{a,b}.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: поширені: біль в ділянці таза; частота невідома: недостатність яєчників^{a,b}.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: частота невідома: аномалії плода^{a,c}.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату: дуже поширені: астенія, слабкість; поширені: біль, загальмованість, запалення слизової оболонки.

^aТерміни відображають групу явищ, які описують медичне поняття, а не один тільки стан або

термін переважного використання за MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності). Ця група медичних термінів може мати однакову базову патофізіологію (наприклад артеріальні тромбоемболічні реакції, що включають в себе порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, транзиторну ішемічну атаку та інші артеріальні тромбоемболічні реакції).

^bДив. також підрозділ «Окремі серйозні побічні реакції».

^cДив. також підрозділ «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період».

^d Ректовагінальні нориці є найбільш поширеними норицями в категорії «гастроінтестинально-вагінальні нориці».

Окремі серйозні побічні реакції

Нориці шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»)

Лікування препаратом Авастин[®] асоціювалося із тяжкими випадками перфорації шлунково-кишкового тракту.

У клінічних дослідженнях перфорації шлунково-кишкового тракту спостерігалися менше ніж у 1 % пацієнтів з неплазматичним недрібноклітинним раком легень, приблизно у 1,3 % пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, приблизно у 2,0 % пацієнтів з метастатичним нирковоклітинним раком або пацієнтів з раком яєчників, які отримували лікування першої лінії, та приблизно у 2,7 % пацієнтів із метастатичним колоректальним раком (включаючи гастроінтестинальну норицю та абсцес). У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки випадки перфорацій шлунково-кишкового тракту (всіх ступенів) були зареєстровані у 3,2 % пацієнтів, тобто у всіх пацієнтів, які мали в анамнезі попереднє опромінення в ділянці таза.

Виникнення цих явищ варіювало від ознак вільного газу при рентгенографії черевної порожнини, який зникав без лікування, до перфорації кишечнику з летальним абсцесом черевної порожнини. У деяких випадках спостерігалася внутрішньочеревне запалення, яке виникало в результаті виразкової хвороби шлунка, некрозу пухлини, дивертикуліту або коліту, асоційованого з хіміотерапією.

Летальними були приблизно третина серйозних перфорацій шлунково-кишкового тракту, тобто у 0,2-1 % усіх пацієнтів, які отримували Авастин[®].

У клінічних дослідженнях застосування лікарського засобу Авастин[®] випадки шлунково-кишкової нориці (всіх ступенів) було зареєстровано з частотою до 2 % у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком та раком яєчників; з меншою частотою спостерігалася у пацієнтів з іншими типами раку.

Гастроінтестинально-вагінальні нориці в дослідженні GOG-0240

У дослідженні за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки частота виникнення гастроінтестинально-вагінальних нориць становила 8,3 % у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин[®], та 0,9 % у пацієнтів контрольної

групи, тобто у всіх пацієнтів, які мали в анамнезі попереднє опромінення в ділянці таза. Частота виникнення гастроінтестинально-вагінальних нориць в групі, яка отримувала Авастин® хіміотерапію, була вищою у пацієнтів з рецидивом в ділянці попереднього опромінення (16,7 %) порівняно з пацієнтами, в яких рецидив спостерігався за межами ділянки попереднього опромінення (3,6 %). Відповідні частоти в контрольній групі пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію, становили 1,1 % порівняно з 0,8 %. Пацієнти, в яких розвинулися гастроінтестинально-вагінальні нориці, можуть також мати кишкову непрохідність і потребують хірургічного втручання наряду із виведенням стом.

Нориці, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (див. розділ «Особливості застосування»)

Лікування препаратом Авастин® було пов'язане з серйозними випадками утворення нориць, включаючи летальні.

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у 1,8 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин®, та у 1,4 % пацієнтів контрольної групи спостерігалися нориці піхви, сечового міхура або жіночих статевих шляхів, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом.

Нечасто (від $\geq 0,1$ % до < 1 %) повідомлялося про нориці, при яких у процес залучалися інші ділянки тіла (наприклад бронхоплевральні нориці та нориці жовчовивідних шляхів), під час застосування при різних показаннях. Про утворення нориць також повідомлялося в післяреєстраційний період.

Про нориці повідомляли в різний час протягом лікування: як через 1 тиждень, так і через 1 рік та пізніше після початку лікування препаратом Авастин®, більшість реакцій виникало протягом перших 6 місяців терапії.

Загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»)

Оскільки Авастин® може негативно впливати на загоєння ран, пацієнтів, яким проводилось велике оперативне втручання протягом останніх 28 днів, було виключено з клінічних досліджень III фази.

У клінічних дослідженнях метастатичного колоректального раку не спостерігалось збільшення ризику післяопераційних кровотеч або порушень загоєння ран у пацієнтів, яким проводилось велике оперативне втручання протягом останніх 28-60 днів до початку лікування препаратом Авастин®. Збільшення частоти післяопераційних кровотеч або ускладнення загоєння ран протягом 60 днів після великого оперативного втручання спостерігалось, якщо пацієнти отримували лікування препаратом Авастин® під час хірургічного втручання. Частота вказаних серйозних побічних явищ варіювала між 10 % (4 з 40 пацієнтів) і 20 % (3 з 15 пацієнтів).

Повідомлялося про серйозні ускладнення загоєння ран, включаючи анастомотичні ускладнення, деякі з них мали летальні наслідки.

У дослідженнях місцево рецидивуючого та метастатичного раку молочної залози ускладнення 3-5 ступеня, пов'язані із загоєнням рани, спостерігались у 1,1 % пацієнтів, які отримували Авастин®, у порівнянні з 0,9 % хворих контрольних груп.

У клінічних дослідженнях раку яєчників ускладнення 3–5 ступеня, пов'язані із загоєнням рани, спостерігалися у 1,2 % пацієнтів в групі лікування бевацизумабом у порівнянні з 0,1 % в контрольній групі.

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях, за винятком дослідження J025567, загальна частота артеріальної гіпертензії (усіх ступенів) досягала 42,1 % у групах лікування за схемами, що містили Авастин®, у порівнянні з 14 % в контрольних групах. Загальна частота артеріальної гіпертензії 3 і 4 ступеня NCI-CTC (загальні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США) у пацієнтів, які отримували Авастин®, варіювала від 0,4 до 17,9 %. Артеріальна гіпертензія 4 ступеня (гіпертензивний криз) спостерігалась у майже 1 % пацієнтів, які отримували Авастин® і хіміотерапію, порівняно з 0,2 % пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію.

У дослідженні J025567 артеріальна гіпертензія усіх ступенів спостерігалась у 77,3 % пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з ерлотинібом як першу лінію лікування неплазмодифікованого недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями, у порівнянні з 14,3 % пацієнтів, які отримували лише ерлотиніб. Артеріальна гіпертензія 3 ступеня спостерігалась у 60 % пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з ерлотинібом, у порівнянні з 11,7 % пацієнтів, які отримували лише ерлотиніб. Артеріальна гіпертензія 4 або 5 ступеня не спостерігалась.

В цілому артеріальна гіпертензія адекватно контролювалася за допомогою пероральних антигіпертензивних засобів, таких як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики та блокатори кальцієвих каналів. Артеріальна гіпертензія рідко призводила до відміни лікування препаратом Авастин® чи госпіталізації.

Дуже рідко повідомлялось про випадки гіпертензивної енцефалопатії, деякі з них були летальними. Ризик виникнення артеріальної гіпертензії, асоційованої із застосуванням лікарського засобу Авастин®, не корелював з початковими характеристиками пацієнтів, основним захворюванням чи супутньою терапією.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»)

У пацієнтів, які отримували Авастин®, рідко спостерігалися симптоми синдрому оборотної задньої енцефалопатії. Синдром оборотної задньої енцефалопатії є неврологічною патологією, яка рідко зустрічається і проявляється такими симптомами: судоми, головний біль, порушення психічного стану, порушення зору, кіркова сліпота, що можуть супроводжуватися або не супроводжуватися гіпертензією. Клінічні прояви синдрому оборотної задньої енцефалопатії часто є неспецифічними, тому підтвердити цей діагноз можна за допомогою методів візуалізації головного мозку, при цьому перевага надається магнітно-резонансній томографії.

У разі розвитку синдрому оборотної задньої енцефалопатії рекомендується раннє розпізнавання та швидке лікування специфічних симптомів, включаючи контроль артеріальної гіпертензії (при наявності тяжкої неконтрольованої гіпертензії), і припинення терапії лікарським засобом Авастин®. Симптоми зазвичай зникають або зменшуються протягом найближчих днів після припинення лікування, хоча у деяких пацієнтів можуть спостерігатися деякі неврологічні наслідки. Безпека повторного призначення лікарського засобу Авастин® пацієнтам із синдромом оборотної задньої енцефалопатії в анамнезі невідома.

У клінічних дослідженнях зареєстровані 8 випадків синдрому оборотної задньої енцефалопатії. У двох із восьми випадків не було отримано рентгенологічного підтвердження методом

магнітно-резонансної томографії.

Протеїнурія (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях протеїнурія спостерігалася у 0,7–54,7 % пацієнтів, які отримували Авастин®.

За ступенем тяжкості протеїнурія варіювала від клінічно безсимптомного транзиторного виявлення слідів білка в сечі до нефротичного синдрому, при цьому у більшості випадків повідомлялося про протеїнурію 1 ступеня. Протеїнурія 3 ступеня спостерігалася у 8,1 % пацієнтів. Протеїнурія 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігалася у 1,4 % пацієнтів, які отримували лікування. До початку терапії лікарським засобом Авастин® рекомендується проводити аналіз сечі щодо виявлення протеїнурії. В більшості клінічних досліджень рівень білка в сечі ≥ 2 г / 24 год вимагав відміни терапії лікарським засобом Авастин® до зниження білка в сечі до рівня < 2 г / 24 год.

Кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях загальна частота виникнення кровотеч 3–5 ступеня за класифікацією загальних критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку (NCI-CTC) при прийомі лікарського засобу Авастин® за усіма показаннями становила 0,4–6,9 % у порівнянні з 4,5 % пацієнтів у контрольній групі отримання хіміотерапії.

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки випадки кровотечі 3–5 ступеня були зареєстровані у 8,3 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин® у комбінації з паклітакселом і топотеканом, у порівнянні з 4,6 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і топотеканом.

Найчастіше кровотечі, які спостерігалися в клінічних дослідженнях, були пов'язані з пухлиною чи були невеликими слизово-шкірними (наприклад носова кровотеча).

Кровотечі, асоційовані з пухлиною (див. розділ «Особливості застосування»)

Значні або масивні легеневі кровотечі / кровохаркання у дослідженнях спостерігалися переважно у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Можливими факторами ризику легневих кровотеч / кровохаркань є плоскоклітинна гістологія клітин, лікування протиревматичними/протизапальними препаратами, антикоагулянтами, попередня променева терапія, терапія лікарським засобом Авастин®, атеросклероз в анамнезі, центральне розташування пухлини, утворення каверни пухлин до або під час лікування. При цьому статистично достовірний зв'язок з кровотечею при застосуванні лікарського засобу Авастин® доведений лише при плоскоклітинній гістології клітин. Пацієнти з недрібноклітинним раком легень з відомою переважною плоскоклітинною гістологічною картиною чи змішаним клітинним типом з переважною плоскоклітинною гістологічною картиною були виключені з наступних досліджень III фази, тоді як пацієнти з невідомою гістологічною картиною пухлини були включені у дослідження.

У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, за винятком переважно плоскоклітинної гістологічної картини, явища усіх ступенів тяжкості спостерігалися з частотою до 9,3 % при лікуванні препаратом Авастин® у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 5 % хворих, які отримували лише хіміотерапію. Явища 3–5 ступеня спостерігалися у 2,3 % хворих, які отримували лікарський засіб Авастин® в комбінації з хіміотерапією, порівняно з < 1 % хворих,

які отримували лише хіміотерапію. Значні або масивні легеневі кровотечі/кровохаркання можуть виникати раптово, і до двох третин серйозних легеневих кровотеч були летальними.

У пацієнтів з колоректальним раком реєструвалися кровотечі шлунково-кишкового тракту, пов'язані з пухлиною, в тому числі ректальні кровотечі та мелена.

Асоційовані з пухлиною кровотечі рідко спостерігалися при інших типах пухлин і їх локалізації і включали кровотечі у ЦНС у пацієнтів з метастазами в ЦНС (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота кровотеч у ЦНС у пацієнтів з нелікованими метастазами в ЦНС, які отримували бевацизумаб, проспективно не вивчалася в рандомізованих клінічних дослідженнях. У дослідницькому ретроспективному аналізі даних 13 завершених рандомізованих досліджень за участю пацієнтів з різними типами пухлин у 3 з 91 (3,3 %) хворого з метастазами в головний мозок розвинулися кровотечі в ЦНС (всі 4 ступені) при лікуванні бевацизумабом порівняно з 1 випадком (5 ступеня) серед 96 пацієнтів (1 %), які не отримували бевацизумаб. У двох наступних дослідженнях за участю пацієнтів з лікованими метастазами в головний мозок (приблизно 800 пацієнтів) був один випадок кровотечі у ЦНС 2 ступеня тяжкості серед 83 осіб, які отримували бевацизумаб (1,2 %), за даними проміжного аналізу безпеки.

У всіх клінічних дослідженнях лікарського засобу Авастин® кровотечі слизових оболонок та шкіри спостерігалися у майже 50 % хворих, які отримували Авастин®. Частіше спостерігались носові кровотечі 1 ступеня за NCI-CTC тривалістю менше 5 хв, які припинялись без медичного втручання та не потребували зміни режиму лікування препаратом Авастин®. Дані з клінічної безпеки свідчать, що частота незначних кровотеч слизових оболонок та шкіри (наприклад носових кровотеч) може залежати від дози.

Також менш частими були незначні кровотечі шкіри та слизових оболонок іншої локалізації, такі як кровотечі ясен або вагінальні кровотечі.

Тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»)

Артеріальна тромбоемболія. Збільшення частоти виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда тощо, спостерігалось у пацієнтів, які отримували Авастин® при різних показаннях.

У клінічних дослідженнях загальна частота артеріальних тромбоемболічних реакцій варіювала від 3,8 % в групах лікування, що включало Авастин®, до 2,1 % в контрольних групах хіміотерапії. Летальні наслідки спостерігалися у 0,8 % пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, порівно з 0,5 % хворих, які отримували лише хіміотерапію. Інсульт (включаючи транзиторну ішемічну атаку) був зареєстрований у 2,7 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин®, порівняно з 0,5 % хворих, які отримували тільки хіміотерапію, інфаркт міокарда спостерігався у 1,4 % пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 0,7 % пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію.

В одне клінічне дослідження оцінки лікарського засобу Авастин® у комбінації з 5-фторурацилом / фолієвою кислотою (AVF2192g) були включені пацієнти з метастатичним колоректальним раком, які не були кандидатами для лікування іринотеканом. У цьому дослідженні артеріальна тромбоемболія спостерігалась у 11 % (в 11 зі 100) пацієнтів порівняно з 5,8 % (в 6 зі 104) пацієнтів у контрольній групі хіміотерапії.

Венозна тромбоемболія. Частота венозної тромбоемболії в клінічних дослідженнях була порівнянною у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин® у комбінації з хіміотерапією, та пацієнтів контрольної групи, які отримували лише хіміотерапію. Венозна тромбоемболія включає легеневу емболію, тромбоз глибоких вен і тромбофлебіт.

У клінічних дослідженнях різних показань для застосування загальна частота венозних тромбоемболій варіювала від 2,8 до 17,3 % в групі лікування, що включала Авастин®, порівняно з 3,2–15,6 % в контрольних групах.

Венозні тромбоемболії 3–5 ступеня були зареєстровані у 7,8 % пацієнтів, які отримували хіміотерапію бевацизумаб, порівняно з 4,9 % хворих, які отримували лише хіміотерапію (за усіма показаннями, за винятком персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки).

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки явища венозної тромбоемболії 3–5 ступеня були зареєстровані у майже 15,6 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин® у комбінації з паклітакселом і цисплатином, у порівнянні з 7,0 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і цисплатином.

У пацієнтів, у яких виникали венозні тромбоемболії, існує підвищений ризик рецидиву при лікуванні препаратом Авастин® та хіміотерапією порівняно з такими при застосуванні лише хіміотерапії.

Застійна серцева недостатність

Дотепер у клінічних дослідженнях застійна серцева недостатність виникала при застосуванні лікарського засобу Авастин® за всіма показаннями при раку, але в основному при метастатичному раку молочної залози. У чотирьох дослідженнях III фази (AVF2119g, E2100, B017708 та AVF3694g) у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози застійна серцева недостатність 3 ступеня або вище спостерігалася у 3,5 % пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з 0,9 % в контрольних групах. У пацієнтів — учасників дослідження AVF3694g, які отримували антрацикліни одночасно з бевацизумабом, частота виникнення застійної серцевої недостатності 3 ступеня або вище в групах отримання бевацизумабу і контрольних групах була порівнянною з такою в інших дослідженнях метастатичного раку молочної залози: 2,9 % в групі антрациклін бевацизумаб і 0 % пацієнтів в групі антрациклін плацебо. Крім того, у дослідженні AVF3694g частота виникнення застійної серцевої недостатності усіх ступенів тяжкості була подібною в групах лікування за схемою антрациклін Авастин® (6,2 %) та антрациклін плацебо (6,0 %).

У більшості пацієнтів, у яких розвинулася застійна серцева недостатність у ході дослідження метастатичного раку молочної залози, спостерігалася покращення симптомів та/чи функції лівого шлуночка після відповідного медикаментозного лікування.

З більшості клінічних досліджень лікарського засобу Авастин® пацієнти з існуючою застійною серцевою недостатністю II–IV класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації були виключені. Таким чином, немає інформації щодо ризику застійної серцевої недостатності у цих пацієнтів.

Попередня терапія антрациклінами та/чи попередня променева терапія на ділянку грудної клітки є факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності.

Підвищення частоти виникнення застійної серцевої недостатності спостерігалось в клінічних дослідженнях пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які отримували бевацизумаб із кумулятивною дозою доксорубіцину, яка перевищувала 300 мг/м². В цьому клінічному дослідженні III фази порівнювався ритуксимаб / циклофосфамід / доксорубіцин /

вінкристин / преднізолон (R-CHOP) бевацизумаб і R-CHOP без бевацизумабу. Частота виникнення застійної серцевої недостатності в обох групах була вищою, ніж раніше спостерігалась при терапії доксорубіцином, при цьому частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою в групі R-CHOP бевацизумаб. Ці результати свідчать, що за пацієнтами, які отримують кумулятивну дозу доксорубіцину понад 300 мг/м² у комбінації з бевацизумабом, слід ретельно спостерігати та проводити відповідне обстеження серця.

Реакції гіперчутливості (у тому числі анафілактичний шок)/інфузійні реакції (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період»)

У деяких клінічних дослідженнях виникнення анафілактичних реакцій і реакцій анафілактичного типу спостерігалось частіше у пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію. За частотою виникнення ці реакції є поширеними (до 5 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб).

Інфекції

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки випадки інфекцій 3-5 ступеня були зареєстровані у 24 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин® у комбінації з паклітакселом і топотеканом, у порівнянні з 13 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і топотеканом.

Згасання функції яєчників / фертильність (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

У дослідженні III фази NSABP C-08 застосування лікарського засобу Авастин® в ад'ювантному лікуванні пацієнтів з раком ободової кишки частота виникнення нових випадків згасання функції яєчників, які визначалися як аменорея протягом 3 місяців або більше, рівень фолікулоstimулюючого гормону ≥ 30 мМО/мл і негативні результати тесту на вагітність за допомогою визначення β -людського хоріонічного гонадотропіну, вивчалася у 295 жінок в пременопаузі. Нові випадки згасання функції яєчників зафіксовано у 2,6 % пацієнтів в групі mFOLFOX-6 у порівнянні з 39 % пацієнтів у групі mFOLFOX-6 бевацизумаб. Після відміни лікування бевацизумабом функція яєчників відновилася у 86,2 % жінок. Довготривалий вплив лікування бевацизумабом на фертильність невідомий.

Порушення з боку лабораторних показників

Зменшення кількості нейтрофілів, лейкоцитів та наявність білка в сечі може асоціюватися з лікуванням препаратом Авастин®.

У клінічних дослідженнях нижчезазначені відхилення лабораторних показників 3 і 4 ступеня (NCI-CTCAE v.3) спостерігалось із різницею щонайменше 2 % у хворих, які отримували лікування препаратом Авастин®, порівняно з хворими контрольних груп: гіперглікемія, зниження рівня гемоглобіну, гіпокаліємія, гіпонатріємія, зниження числа лейкоцитів, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС).

Клінічні дослідження продемонстрували пов'язане із застосуванням лікарського засобу Авастин® транзиторне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (в 1,5–1,9 раза вище початкового рівня), як з протеїнурією, так і без. Таке підвищення не асоціювалося з вищою частотою клінічних проявів порушення функції нирок у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин®.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У рандомізованих клінічних дослідженнях вік пацієнта понад 65 років асоціювався з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи розвиток інсульту, транзиторної ішемічної атаки, інфаркту міокарда. У пацієнтів віком понад 65 років також з вищою частотою спостерігалися лейкопенія 3–4 ступеня та тромбоцитопенія, а також нейтропенія (всіх ступенів тяжкості), діарея, нудота, головний біль і слабкість у порівнянні з пацієнтами віком < 65 років, які отримували лікування препаратом Авастин® (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). В одному клінічному дослідженні частота виникнення артеріальної гіпертензії ≥ 3 ступеня тяжкості була вдвічі вищою у пацієнтів віком понад 65 років, ніж у пацієнтів віком < 65 років. У дослідженні за участю пацієнтів з рецидивуючим раком яєчників, резистентним до дії препаратів платини, також було зареєстровано випадки алопеції, запалення слизових оболонок, периферичної сенсорної нейропатії, протеїнурії та артеріальної гіпертензії, які спостерігалися з частотою, принаймні на 5 % вищою у групі лікування бевацизумабом з хіміотерапією пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували бевацизумаб, порівняно з пацієнтами віком < 65 років, які отримували бевацизумаб.

Частота розвитку інших побічних реакцій, у тому числі перфорації шлунково-кишкового тракту, ускладнення загоєння ран, протеїнурії, застійної серцевої недостатності і кровотечі, у пацієнтів літнього віку (понад 65 років), які отримували Авастин®, була порівнянною з такою у пацієнтів віком ≤ 65 років.

Діти

Безпека застосування лікарського засобу Авастин® дітям і підліткам не встановлена. Авастин® не схвалений для застосування пацієнтам віком до 18 років. Опубліковано дані про те, що у пацієнтів віком до 18 років, які отримували лікування препаратом Авастин®, спостерігали випадки остеонекрозу з локалізацією поза нижньою щелепою.

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період

Інфекції та інвазії: рідко поширені — некротизуючий фасциїт, звичайно вторинний до ускладнення загоєння ран, шлунково-кишкової перфорації та утворення нориці (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи: поширені: реакції гіперчутливості, інфузійні реакції (частота невідома) з можливими супутніми проявами: задишка / утруднене дихання, припливи / почервоніння / висипання, артеріальна гіпотензія або артеріальна гіпертензія, десатурація кисню, біль у грудній клітці, озноб, нудота/блювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко поширені: анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»).

Неврологічні розлади: дуже рідко поширені — гіпертензивна енцефалопатія (див. розділ «Особливості застосування»); рідко поширені — синдром оборотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судин: ниркова тромботична мікроангіопатія, що може клінічно проявлятися протеїнурією (частота виникнення невідома), при супутньому застосуванні сунітинібу чи без такого (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені — дисфонія; частота невідома — перфорація носової перегородки, легенева гіпертензія.

З боку гепатобіліарної системи: частота невідома — перфорація жовчного міхура.

З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома — виразка шлунково-кишкового тракту.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: випадки остеонекрозу щелепних кісток спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин®. Більшість таких випадків зареєстровано у пацієнтів з відомими факторами ризику виникнення остеонекрозу щелепних кісток, зокрема у пацієнтів, які отримували бісфосфонати та/або мали патологію ясен в анамнезі і потребували інвазивного стоматологічного втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Випадки остеонекрозу з локалізацією поза нижньою щелепою спостерігали у дітей, які отримували лікування препаратом Авастин®.

Вроджені, спадкові та генетичні розлади: спостерігалися випадки патологій плода у жінок, які отримували лікування бевацизумабом як монотерапію або у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами з відомою ембріотоксичною дією (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Несумісність.

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими препаратами, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. При розведенні бевацизумабу 5 % розчином глюкози

спостерігався процес деградації лікарського засобу Авастин[®], залежний від концентрації.

Не спостерігалось несумісності лікарського засобу Авастин[®] з пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також із системами для інфузії.

Упаковка.

По 100 мг / 4 мл або 400 мг / 16 мл у флаконі. 1 флакон в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Рош Діагностикс ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Німеччина