Авастин



Код АТХ:

- L01XC07

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Бевацизумаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета.

	1 фл. (4 мл)
бевацизумаб	100 мг

Вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат - 240 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 23.2 мг, натрия гидрофосфат безводный - 4.8 мг, полисорбат 20 - 1.6 мг, вода д/и - до 4 мл.

4 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета.

	1 фл. (16 мл)
бевацизумаб	400 мг

Вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат - 960 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 92.8 мг, натрия гидрофосфат безводный - 19.2 мг, полисорбат 20 - 6.4 мг, вода д/и - 16 мл.

16 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Авастин (бевацизумаб) - гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и нейтрализует его. Препарат Авастин ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1 и 2 типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Бевацизумаб содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками

гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149 000 дальтон.

Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенный и мутагенный потенциал препарата Авастин не изучался.

При введении животным препарата Авастин наблюдалось эмбриотоксическое и тератогенное действие.

У активно растущих животных с открытыми зонами роста применение препарата Авастин ассоциировалось с дисплазией хрящевой пластины.

Фармакокинетика

Изучалась фармакокинетика препарата Авастин после в/в введения в различных дозах (0.1-10 мг/кг каждую неделю; 3-20 мг/кг каждые 2 или 3 недели; 5 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели) у пациентов с различными солидными опухолями.

Фармакокинетика бевацизумаба, как и других антител, описывается двухкамерной моделью.

Распределение препарата Авастин характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения в центральной камере (V_c) и длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что позволяет добиться поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в плазме при введении 1 раз в 2-3 недели.

Клиренс бевацизумаба не зависит от возраста пациента. Клиренс бевацизумаба на 30% выше у пациентов с низким уровнем альбумина и на 7% выше у пациентов с большой опухолевой массой по сравнению с пациентами со средними значениями альбумина и опухолевой массы.

Распределение

V_c составляет 2.73 л и 3.28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения IgG и других моноклональных антител. Объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 1.69 л и 2.35 л у женщин и мужчин, соответственно, при назначении бевацизумаба с другими противоопухолевыми препаратами. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин V_c на 20% больше, чем у женщин.

Метаболизм

После однократного в/в введения ^{125}I-бевацизумаба его метаболические характеристики аналогичны характеристикам природной IgG молекулы, которая не связывается с VEGF. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует метаболизму и выведению эндогенного IgG, т.е. в основном осуществляется путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с неонатальными рецепторами к кристаллизирующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный $T_{1/2}$.

Выведение

Фармакокинетика бевацизумаба в диапазоне доз от 1.5 до 10 мг/кг в неделю имеет линейный характер.

Клиренс бевацизумаба составляет 0.188 л/сут у женщин и 0.220 л/сут у мужчин. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумабана 17% больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели $T_{1/2}$ для женщин составляет 18 дней, для мужчин – 20 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

Дети и подростки

Имеются ограниченные данные фармакокинетики бевацизумаба у детей и подростков. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии разницы между V_d и клиренсом бевацизумаба у детей, подростков и взрослых пациентов с солидными опухолями.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не изучалась, т.к. почки и печень не являются основными органами метаболизма и выведения бевацизумаба.

Показания к применению:

Метастатический колоректальный рак:

— в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

Местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы:

— в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого:

— в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак:

— в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ):

— в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой;

— в монотерапии или в комбинации с иринотеканом у больных при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины:

— в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;

— в комбинации с карбоплатином и гемцитабином при рецидивирующем чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF;

— в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубицином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получивших ранее не более двух режимов химиотерапии.

Относится к болезням:

- Липома
- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы
- Рак яичников

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к бевацизумабу или любому другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам;

— почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены);

— беременность;

— период кормления грудью;

— детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С *осторожностью* следует назначать препарат при артериальной тромбоэмболии в анамнезе; сахарном диабете; пациентам в возрасте старше 65 лет; при врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастин; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ИБС или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензии; венозной тромбоэмболии; заживлении ран; кровотечении/кровохарканьи; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратимой энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Способ применения и дозы:

Препарат Авастин вводят только в/в капельно; вводить препарат в/в струйно нельзя!

Препарат Авастин не предназначен для интравитреального введения.

Препарат Авастин фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Необходимое количество препарата Авастин разводят до требуемого объема 0.9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1.4-16.5 мг/мл.

Начальную дозу препарата вводят в/в в виде инфузии в течение 90 мин. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 мин. Если инфузия в течение 60 мин хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 мин.

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости лечение препаратом Авастин следует полностью или временно прекратить.

Стандартный режим дозирования

Метастатический колоректальный рак

В качестве первой линии терапии: 5 мг/кг 1 раз в 2 недели или 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в 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 1 раз в 2 недели или 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии, длительно;

— при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат Авастин: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели или 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии, длительно.

Местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы

Препарат назначают в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Препарат Авастин назначают дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата Авастин продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

Рекомендуемые дозы:

— 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;

— 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Препарат назначают в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

При впервые диагностированном заболевании: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом, в течение 6 недель. После 4-недельного перерыва введение препарата Авастин

возобновляют в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4-недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом - до 6 циклов. Далее введение препарата Авастин продолжают в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 недели. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии, длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

В качестве первой линии терапии: 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к карбоплатину и паклитакселу (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата Авастин продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом Авастин - 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании:

-чувствительном к препаратам платины **-** 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии в комбинации с карбоплатином и гемцитабином (6-10 циклов), далее введение препарата Авастин продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

-резистентном к препаратам платины - 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при еженедельном режиме введения топотекана - т.е. в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином

или

15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин следует прекратить.

Режим дозирования у особых групп пациентов

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** коррекция дозы не требуется.

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба у **пациентов с почечной недостаточностью** не изучалась.

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба у **пациентов с печеночной недостаточностью** не изучалась.

Безопасность и эффективность бевацизумаба у **детей и подростков** не установлены.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению препарата

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменения цвета.

Препарат Авастин не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя.

Хранить приготовленный раствор можно не более 24 ч при температуре от +2° до +8°С, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора (в 0.9% растворе натрия хлорида) сохраняются в течение 48 ч при температуре от +2° до +30°С. Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, т.к. он не содержит консервантов.

Побочное действие:

Наиболее серьезные побочные реакции: перфорации ЖКТ, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия.

У пациентов, получавших препарат Авастин, *наиболее часто* наблюдались: повышение АД, слабость или астения, диарея и боль в животе.

Повышение АД и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер.

Ниже представлены побочные реакции всех степеней тяжести по классификации Национального института рака (NCI-CTC), встречавшиеся у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям. Для описания частоты побочных реакций используются следующие критерии: очень часто (≥10%), часто (≥1%-<10%), нечасто (≥0.1%-<1%), редко (≥0.01%-<0.1%), очень редко (<0.01%).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии (например, ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином и периферическая сенсорная невропатия при терапии паклитакселом или оксалиплатином); однако нельзя исключить утяжеление состояния при терапии препаратом Авастин. При применении препарата Авастин в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином возможно повышение риска развития ладонно-подошвенного синдрома.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; часто - анемия.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая сенсорная невропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия; часто - инсульт, синкопе, сонливость.

Со стороны органа зрения: очень часто - нарушение зрения, повышенное слезотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - повышение АД; часто - хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение (в т.ч. легочное, внутричерепное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и опухоли).

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка, носовое кровотечение, ринит; часто - тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - анорексия, диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит, ректальное кровотечение; часто - перфорация ЖКТ, непроходимость кишечника (в т.ч. обтурационная), боль в животе, гастроинтестинальные расстройства.

Со стороны репродуктивной системы: очень часто — недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес и более (концентрация ФСГ≥30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека в сыворотке)).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи; часто - ладонно-подошвенный синдром.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия; часто - мышечная слабость, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - протеинурия; часто - инфекция мочевыводящих путей.

Местные реакции: очень часто - боли, в т.ч. в месте введения препарата.

Прочие: очень часто - астения, повышенная усталость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации; часто - летаргия, заторможенность, сепсис, абсцесс, присоединение вторичных инфекций, дегидратация.

Со стороны лабораторных показателей: гипергликемия, гипокалиемия, гипонатриемия, увеличение протромбинового времени, увеличение МНО.

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны нервной системы: редко - синдром задней обратимой энцефалопатии; очень редко - гипертензивная энцефалопатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота возникновения неизвестна - тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией.

Со стороны органов дыхания: часто - дисфония; частота возникновения неизвестна - перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия.

Со стороны ЖКТ: частота возникновения неизвестна - гастроинтестинальная язва.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота возникновения неизвестна - перфорация желчного пузыря.

Аллергические и инфузионные реакции: частота возникновения неизвестна - реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затруднение дыхания, приливы/покраснение/сыпь, снижение или повышение АД, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и

тошнота/рвота.

Со стороны костно-мышечной системы: остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее).

Прочие: редко - некротизирующий фасциит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистулы.

Передозировка:

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели в/в у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести. При передозировке возможно усиление перечисленных дозозависимых побочных явлений.

Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период кормления грудью.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Авастин и как минимум в течение 6 мес после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Авастин может нарушать фертильность у женщин. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии препаратом Авастин. Отдаленные эффекты терапии препаратом Авастин на фертильность неизвестны.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения препаратом Авастин и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Авастин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику препарата Авастин

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Авастин при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса препарата Авастин у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с интерфероном альфа-2а или другими химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Влияние препарата Авастин на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Препарат Авастин не оказывает значительного влияния на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита (SN38), капецитабина и его метаболитов, а также оксалиплатина (определялось по свободному и общему уровню платины), интерферона альфа-2а, цисплатина.

Достоверных данных о влиянии препарата Авастин на фармакокинетику гемцитабина нет.

Комбинация препарата Авастин и сунитиниба

При применении препарата Авастин (10 мг/кг 1 раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Лучевая терапия

При применении препарата Авастин в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой профиль безопасности препарата остается неизменным.

Безопасность и эффективность препарата Авастин в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлена.

Фармацевтическое взаимодействие

Препарат Авастин фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Особые указания и меры предосторожности:

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Авастин). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данном описании, относится только к препарату Авастин.

Лечение препаратом Авастин можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

У пациентов, получающих препарат Авастин, существует повышенный риск развития *перфорации ЖКТ и желчного пузыря*. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в т.ч. и фатальные (у 0.2-1% всех пациентов, получавших препарат Авастин). Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировала в зависимости от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях имело место исходное внутрибрюшинное воспаление в результате язвенной болезни желудка, некроза опухоли, дивертикулита или колита, ассоциированного с химиотерапией. Связь между развитием внутрибрюшинного воспаления и перфораций ЖКТ и терапией препаратом Авастин не установлена. При развитии перфорации ЖКТ лечение препаратом Авастин следует прекратить.

При терапии препаратом Авастин зарегистрированы серьезные случаи образования *свищей*, включая случаи с летальным исходом. Свищи ЖКТ чаще всего возникали у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника (до 2% пациентов), реже при других локализациях опухоли. Нечасто (≥0.1-<1%) регистрировались случаи образования свищей других локализаций (бронхоплевральные, урогенитальные, билиарные). Образование свищей чаще наблюдается в первые 6 месяцев терапии препаратом Авастин, но может возникать как через 1 неделю, так и через 1 год и позже после начала терапии.

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.

У пациентов, получающих препарат Авастин, повышен риск возникновения *кровотечений*, особенно кровотечений из опухоли. Препарат Авастин следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC. Общая частота возникновения кровотечений 3-5 степени тяжести при применении препарата Авастин по всем показаниям составляет 0.4-6.5%. Чаще всего наблюдались кровотечения из опухоли или небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации NCI-CTC, длившиеся менее 5 мин, разрешившиеся без медицинского вмешательства и не требовавшие изменения режима дозирования препарата Авастин. Частота небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи зависит от дозы препарата. Реже возникали небольшая кровоточивость десен или вагинальные кровотечения.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого. Прием противоревматических/ противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения являются возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья, при этом только для плоскоклеточного рака легкого установлена статистически достоверная связь с развитием кровотечений.

Пациенты, недавно имевшие кровотечение/кровохарканье (более 2.5 мл крови), не должны получать препарат Авастин.

У пациентов с колоректальным раком возможны кровотечения ЖКТ, связанные с опухолью, в т.ч. ректальное кровотечение и мелена.

Редко наблюдались кровотечения, в т.ч. внутричерепные кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением ЦНС или с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов внутричерепных кровоизлияний, в случае их возникновения отменить терапию препаратом Авастин.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоэмболии, перед назначением препарата Авастин следует соблюдать осторожность ввиду отсутствия информации о профиле безопасности препарата у таких пациентов. Не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у пациентов, получавших препарат Авастин и варфарин.

Сообщались отдельные случаи, а также серии случаев серьезных нежелательных явлений со *стороны органа зрения* (включая инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания) после незарегистрированного интравитреального введения препарата Авастин. Некоторые из этих явлений привели к потере остроты зрения различной степени тяжести, включая стойкую слепоту. Препарат Авастин не предназначен для интравитреального введения.

У пациентов, получавших Авастин, наблюдалась повышенная частота возникновения *артериальной гипертензии* всех степеней тяжести (до 42.1%). По всем показаниям частота артериальной гипертензии 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTC составила 0.4%-17.9%; 4 степени тяжести (гипертонический криз) наблюдалась у 1% пациентов.

Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения АД, вероятно, зависит от дозы бевацизумаба.

Препарат Авастин может быть назначен только больным с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. Информация о влиянии препарата Авастин у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию препаратом Авастин до достижения нормализации АД.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ, диуретиков и блокаторов медленных кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого больного. Отмена терапии препаратом Авастин или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, некоторые с летальным исходом. Риск возникновения артериальной гипертензии, ассоциированной с терапией препаратом Авастин, не коррелирует с исходными характеристиками больного, сопутствующим заболеванием или сопутствующей терапией.

Терапию препаратом Авастин необходимо прекратить при отсутствии нормализации АД, развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

При терапии препаратом Авастин зарегистрированы единичные случаи синдрома *задней обратимой энцефалопатии,* проявляющегося эпилептическим припадком, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии и другими симптомами. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью МРТ). В случае развития синдрома задней обратимой энцефалопатии следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить препарат Авастин. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступает через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения. Безопасность повторного назначения препарата Авастин у таких пациентов не установлена.

При терапии препаратом Авастин в комбинации с химиотерапией частота *артериальной тромбоэмболии*, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда и другие явления артериальной тромбоэмболии была выше, чем при назначении только химиотерапии. Общая частота возникновения случаев артериальной тромбоэмболии составила 3.8%. При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения препаратом Авастин. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

Во время лечения препаратом Авастин имеется повышенный риск развития *венозной тромбоэмболии* (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит). Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) варьирует от 2.8% до 17.3%.

Терапию препаратом Авастин необходимо прекратить при возникновении жизнеугрожающего явления (4 степень тяжести) венозной тромбоэмболии, включая ТЭЛА, а при степени тяжести венозной тромбоэмболии ≤3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) возникала при применении препарата Авастин по всем показаниям, но в основном при метастатическом раке молочной железы. Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, так и ХСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

ХСН 3 степени тяжести и выше наблюдалась у 3.5% пациентов, получавших препарат Авастин. У пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с препаратами антрациклинового ряда, частота ХСН 3 степени тяжести и выше не отличалась от имеющихся данных при терапии метастатического рака молочной железы. У большинства пациентов наблюдалось улучшение симптомов и/или фракции выброса левого желудочка при соответствующем лечении.

Данные о риске развития ХСН у пациентов с ХСН II-IV класса по классификации NYHA в анамнезе отсутствуют.

В большинстве случаев ХСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами, лучевую терапию на область грудной клетки в анамнезе или с другими факторами риска развития ХСН.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Авастин пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, таким как ишемическая болезнь сердца или ХСН.

У пациентов, которые не получали терапию препаратами антрациклинового ряда ранее, при применении препарата Авастин и препаратов антрациклинового ряда не наблюдалось увеличения частоты ХСН любой степени тяжести по сравнению с монотерапией препаратами антрациклинового ряда. ХСН 3 степени тяжести и выше возникала

несколько чаще в группе терапии препаратом Авастин в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, что соответствует и другим данным, полученным у пациентов с метастатическим раком молочной железы и не получающих сопутствующую терапию антрациклинами.

У пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м^2 наблюдалось повышение числа новых случаев ХСН. При сравнении терапии ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/ винкристин/преднизолон (R-CHOP) + бевацизумаб и R-CHOP число новых случаев не отличалось, но было выше, чем наблюдавшееся ранее при терапии доксорубицином. Частота ХСН была выше в группе R-CHOP+ бевацизумаб.

Препарат Авастин может отрицательно влиять на заживление ран. Лечение бевацизумабом следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением раны, препарат Авастин необходимо временно отменить до полного заживления раны. Введение препарата Авастин также необходимо временно прекратить в случае проведения планового хирургического вмешательства.

Зарегистрированы редкие случаи *некротизирующего фасциита* (в т.ч. с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин. Данное осложнение, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации ЖКТ или образования фистул. В случае выявления некротизирующего фасциита препарат Авастин должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение.

Протеинурия наблюдалась у 0.7-38% пациентов, получавших препарат Авастин. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче и у 1.4% пациентов до нефротического синдрома (протеинурия 4 степени тяжести). Протеинурия 3 степени тяжести зарегистрирована у 8.1% пациентов, получавших препарат Авастин по различным показаниям. Протеинурия не ассоциировалась с нарушением функции почек и редко требовала отмены терапии препаратом Авастин. Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, протеинурия 1 степени зависит от дозы препарата Авастин.

При развитии протеинурии 4 степени препарат Авастин необходимо отменить. До начала и во время терапии препаратом Авастин рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию.

В большинстве случаев при протеинурии ≥2 г/сут терапия препаратом Авастин временно приостанавливалась до снижения протеинурии <2 г/сут.

При терапии препаратом Авастин в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой *нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией* (включая случаи с летальным исходом).

У пациентов может наблюдаться повышенный риск развития *инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности.* Существуют данные о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время и после введения препарата Авастин. При возникновении инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и провести соответствующие медицинские мероприятия. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности.

Сообщалось о случаях *остеонекроза челюсти* у онкологических пациентов, получавших Авастин. Большинство из этих пациентов получали бисфосфонаты в/в ранее или в качестве сопутствующей терапии; остеонекроз челюсти является идентифицированным риском для бисфосфонатов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин и бисфосфонатов в/в. Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом Авастин следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические мероприятия. По возможности следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур у пациентов, ранее получавших или получающих в настоящее время бисфосфонаты в/в.

Пациенты старше 65 лет: при назначении препарата Авастин пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении 3-4 степени тяжести и тромбоцитопении, а также нейтропении (всех степеней тяжести), диареи, тошноты, головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами ≤65 лет. Повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением препарата Авастин (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, артериальная гипертензия, протеинурия, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤65 лет не отмечено.

Утилизация неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления как синкопе, сонливость или нарушение зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан при почечной недостаточности (эффективность и безопасность применения не установлены).

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при печеночной недостаточности (эффективность и безопасность применения не установлены).

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью назначают **пациентам пожилого возраста (старше 65 лет)**.

Применение в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C; не замораживать.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Avastin